

Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske

**Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19)
verzija 10 od 17. listopada 2023.**

Početak 2020. godine suočili smo se s pandemijom uzrokovanom novim koronavirusom (SARS-CoV-2, od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), uzročnikom nove bolesti koja je nazvana koronavirusna bolest 2019 (COVID-19, od engl. coronavirus disease 2019).

U Hrvatskoj su do sada izdane:

- Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti Hrvatskog liječničkog zbora (HLZ-a) za antivirusno i imunomodulacijsko liječenje oboljelih od COVID-19
- Smjernice Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a: „Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19.“

Na temelju članka 52. Zakona o sustavu državne uprave (Narodne novine br. 66/19), ministar zdravstva je dana 29. travnja 2020. godine donio odluku (KLASA: 011-02/20-01/194, UR. BROJ 534-02-2-2/1-20-2 od 29. travnja) o osnivanju Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija (u daljnjem tekstu: Povjerenstvo).

Povjerenstvo je osnovano zbog važnosti pravovremenog otkrivanja, dijagnosticiranja, zbrinjavanja i liječenja osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 i bolesnika s COVID-19, a u cilju uspješnog suzbijanja epidemije bolesti COVID-19 u Hrvatskoj.

U Povjerenstvo su imenovani sljedeći članovi:

izv.prof.dr.sc. Ivan Puljiz, dr.med. (predsjednik), Mario Duvnjak, dr.med., prof.dr.sc. Irena Slavuljica, dr.med., doc.dr.sc. Dragan Ledina, dr.med., izv.prof. dr.sc. Davorka Lukas, dr.med., doc.dr.sc. Dragan Lepur, dr.med., prim.dr.sc. Srđan Roglić, dr.med., doc.dr.sc. Miroslav Mayer, dr.med., prim.dr.sc. Darko Richter, dr.med., prim.dr.sc. Marinko Vučić, dr. med., doc.dr.sc. Edvard Galić, dr.med. i prim.dr.sc. Marinko Artuković, dr.med.

Povjerenstvo je dana 8. rujna 2020. godine usvojilo Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19, verzija 1, koje su upućene svim zdravstvenim ustanovama u Republici Hrvatskoj u kojima se liječe bolesnici oboljeli od COVID-19 infekcije. Na sjednici Povjerenstva održanoj 19. studenoga 2020. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2. Na sjednici Povjerenstva održanoj 21. listopada 2021. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 3. Na sjednici Povjerenstva održanoj 21. prosinca 2021. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 4. Na sjednici Povjerenstva održanoj 08. veljače 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 5. Na sjednici Povjerenstva održanoj 08. veljače 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 5. Na sjednici Povjerenstva održanoj 31. ožujka 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 6. Na sjednici Povjerenstva održanoj 03. listopada 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 7. Na sjednici Povjerenstva održanoj 17. listopada 2022. godine prihvaćene su izmjene i dopune navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 8. Na sjednici Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, održanoj 16. lipnja 2023. godine prihvaćena je izmjena i dopuna navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od

koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 9. Navedena izmjena i dopuna odnosi se na točku **9. Tko i kako će propisivati antivirusno i imunomodulacijsko liječenje.**

Na sjednici Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulacijske lijekove, održanoj 17. listopada 2023. godine prihvaćena je izmjena i dopuna navedenih Smjernica pod nazivom Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 10.

1. Osnovne postavke

1. Postoji više randomiziranih kontroliranih kliničkih studija o određenoj učinkovitosti pojedinih antivirusnih ili imunomodulacijskih lijekova ili kombinacije lijekova za liječenje bolesti COVID-19.
2. Uz antivirusne i imunomodulacijske lijekove, od značaja je simptomatsko i suportivno liječenje, uključujući i mjere intenzivnog liječenja za teže oboljele.
3. Naglašena je potreba za racionalnom primjenom postojećih i dostupnih lijekova u dobro selekcioniranih bolesnika.
4. Umjesto tzv. *off-label* primjene nekog antivirusnog ili imunomodulacijskog lijeka, prednost se daje terapijskoj i/ili profilaktičkoj primjeni lijeka u sklopu kliničkog istraživanja ukoliko ono postoji.
5. Smjernice su namijenjene svim liječnicima koji sudjeluju u liječenju bolesnika s COVID-19.
6. Smjernice će se redovito obnavljati i biti dostupne na mrežnim stranicama Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“.
7. Sve primjedbe i prijedlozi za poboljšanje smjernica dobro su došli i mogu se pisanim putem uputiti predsjedniku Povjerenstva na elektronsku adresu: ipuljiz@bfm.hr

2. Procjena težine bolesti

Za potrebe kliničke primjene ovih smjernica, a na osnovi dostupne literature, u svakog bolesnika s COVID-19 potrebno je procijeniti težinu bolesti prema Tablici 1.

TABLICA 1. Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima*

KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijski (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
Srednje teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 >93\%$ na sobnom zraku). Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.

Teški oblik bolesti	<p>Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku).</p> <p>Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$, izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.</p>
Kritični oblik bolesti	<p>Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti)</p>

***Imunokompromitirane bolesnike** treba svrstati u jednu kategoriju više (teže bolesti). Imunokompromitiranim bolesnicima u ovom kontekstu smatraju se: bolesnici s malignim bolestima bez obzira na aktualnu terapiju, oni koji uzimaju imunosupresivne lijekove, kombinirane imunodeficiencije, CD4+ T-limfocitopenija bez obzira na uzrok, humoralne imunodeficiencije, bolesnici koji ne uzimaju imunosupresive - unutar dvije godine od transplantacije koštane srži, bolesnici s anatomskom ili funkcionalnom asplenijom, šećerna bolest.

Definicija ARDS-a prema acidobaznom statusu iz arterijske krvi:

- blaži oblik: PaO_2/FiO_2 200–300 mmHg,
- srednje teški oblik: PaO_2/FiO_2 100–199 mmHg,
- teški oblik: $PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg.

3. Čimbenici rizika za razvoj težeg oblika COVID-19

U dijela bolesnika može nastati teži oblik bolesti, uključujući i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), najčešće između osmog i 12. dana bolesti, ukoliko su prisutni slijedeći čimbenici rizika:

- životna dob: > 60 godina,
- komorbiditeti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, kronične bolesti jetre, maligna bolest),
- prirođena ili stečena imunodeficiencija,
- adipozitet,
- trudnoća.

Prediktorima nepovoljnog ishoda bolesti smatraju se:

- $SaO_2 < 93\%$ na sobnom zraku (< 90% u slučaju kroničnih stanja koja prati hipoksemija),
- viši SOFA score,
- d-dimeri > 1 $\mu\text{g/mL}$,
- limfopenija, povišene koncentracije transaminaza, laktat-dehidrogenaze, CRP-a, IL-6 i feritina.

4. Dostupni oblici i preporučene doze antivirusnih i imunomodulacijskih lijekova

4.1 Kombinacija nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

Kombinaciju nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid) preporučuje se primjenjivati u svrhu liječenja blažih do srednje teških oblika COVID-19 (vidjeti Tablicu 1.), u djece starije od 12 godina ($TM \geq 40$ kg) i odraslih necijepljenih, nepotpuno cijepljenih ili u cijepljenih pacijenata ako je prošlo više od 6 mjeseci od zadnje doze cjepiva (neovisno da li se radi o primarnom cijepljenju ili boosteru) koji imaju jedan ili više uključnih medicinskih stanja i/ili dob navedenih u tablici 2. Primjena Paxlovida je indicirana u imunokompromitiranih neovisno o cijepnom statusu. Početak terapije što je prije moguće, unutar pet

dana od prvih simptoma bolesti. Vidjeti hodogram (Slika 1.). Kako se ne radi o fiksnoj kombinaciji, nirmatrelvir i ritonavir su u pakiranju odvojeni - nirmatrelvir se nalazi u ružičastoj, a ritonavir u bijeloj tableti.

Doziranje nirmatrelvira i ritonavira (Paxlovid) u djece starije od 12 godina (TM \geq 40 kg) i odraslih:

- nirmatrelvir 2x300 mg (dva puta dnevno po dvije tablete od 150 mg) i ritonavir 2x100 mg (dva puta dnevno po jednu tabletu od 100 mg) dnevno tijekom pet dana

Ispitivanja *in vitro* i *in vivo* pokazala su da je Paxlovid snažan inhibitor biotransformacije posredovanih CYP3A. Prije primjene Paxlovida potrebno je u priloženoj tablici (Tablica 3.) vidjeti koji su lijekovi kontraindicirani u kombinaciji s Paxlovidom, odnosno interakciju Paxlovida s drugim lijekovima na web stranici: <https://covid19-druginteractions.org/checker>. Kontraindikacija se temelji na sposobnosti Paxlovida da inhibira metabolizam lijeka s kojim se istodobno daje, zbog čega bi se povećala izloženost tom istodobno primijenjenom lijeku i povećao rizik od klinički značajnih nuspojava. S druge strane, lijekovi koji su snažni CYP3A induktori mogu značajno sniziti koncentraciju Paxlovida u plazmi te dovesti do gubitka virološkog odgovora, odnosno razvoja rezistencije. Ukoliko se uz konzultaciju nadležnog liječnika može prekinuti terapija nekim od navedenih lijekova iz Tablice 3. za vrijeme i četiri dana nakon terapije Paxlovidom, može se razmotriti mogućnost primjene Paxlovida (Tablica 3). U pacijenata s umjereno smanjenom funkcijom bubrega (eGFR 30 do 59 ml/min), doza nirmatrelvira je 2x150 mg, a ritonavira 2x100 mg. Ne preporuča se primjenjivati kombinaciju nirmatrelvir i ritonavir u pacijenata s težim oštećenjem bubrežne funkcije (eGFR <30 ml/min) ili u pacijenata s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij C).

4.2. Remdesivir

Remdesivir je pokazao određenu korist u liječenju bolesnika s COVID-19 te se preporučuje primjenjivati u svrhu liječenja blažih do srednje teških oblika COVID-19 (vidjeti Tablicu 1.), u necijepljenih, nepotpuno cijepljenih ili u cijepljenih pacijenata ako je prošlo više od 6 mjeseci od zadnje doze cjepiva (neovisno da li se radi o primarnom cijepljenju ili boosteru) koji imaju jedan ili više uključujućih medicinskih stanja i/ili dob navedenih u tablici (Tablica 2.), što je prije moguće, a unutar sedam dana od prvih simptoma bolesti. Primjena remdesivira je indicirana u imunokompromitiranih pacijenata neovisno o cijepljenom statusu. Primjenjuje se tri dana u dozi od 200 mg i.v. prvi dan, zatim 100 mg i.v. drugi i treći dan. Remdesivir se treba primjenjivati u bolničkom okruženju, bolesnike treba pažljivo pratiti tijekom i najmanje 1 sat nakon primjene infuzije.

Remdesivir se preporuča za hospitalizirane bolesnike s težom pneumonijom (SpO₂ \leq 93% na sobnom zraku za odrasle, odnosno SaO₂ <92% na sobnom zraku za djecu), tijekom pet/deset dana. Ne preporučuje se primjena remdesivira u pacijenata koji zahtijevaju mehaničku ventilaciju (MV) ili izvantjelesnu membransku oksigenaciju (ECMO, od engl. extracorporeal membrane oxygenation). Primjena remdesivira se može razmotriti primjena u pacijenata koji su kratko vrijeme intubirani (24-48 sati). Isto tako, remdesivir se može nastaviti u pacijenata kod kojih je primjena remdesivira započeta na niskim protocima kisika. Ako su ostvareni svi preduvjeti, liječenje treba započeti što je ranije moguće. Primjena remdesivira nakon 7. dana bolesti nije opravdana, osim u imunokompromitiranih bolesnika.

Doziranje u hospitaliziranih odraslih i djece \geq 12 godina i TM \geq 40 kg:

- 1x200 mg i.v. 1. dan, potom 1x100 mg i.v. sljedećih četiri dana (ukupno pet dana).

Doziranje u djece dobi 1 mjesec-12 godina i TM >3kg i <40 kg:

- 1x5 mg/kg TM i.v. 1. dan, potom 2.5 mg/kg TM i.v. sljedećih 4 dana. U djece s kritičnim oblikom bolesti liječenje se može produžiti do 10 dana.

Remdesivir se može primjenjivati uz imunomodulacijsku terapiju (kortikosteroidi, IL-6 antagonisti, baricitinib).

Remdesivir se primjenjuje u polusatnoj intravenskoj infuziji. Potrebno je pratiti jetrenu funkciju svaki drugi dan, a temeljem kliničke indikacije i svakodnevno te u slučaju jetrene disfunkcije (ALT povišen > 10x iznad gornje granice normale) treba prekinuti liječenje.

Kontraindikacije za primjenu remdesivira:

- multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka,
- ALT povišen > 10× iznad gornje granice normale,
-

4.3 Ranije odobrena i u prethodnoj verziji Smjernica preporučena monoklonska protutijela (tixagevimab/cilgavimab - Evusheld), više se ne preporučaju primjenjivati u liječenju i pre-ekspozicijskoj profilaksi zbog rezistencije trenutno dominantnih podvarijanti Omicron soja SARS-CoV-2 u Europi i Hrvatskoj.

4.4. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su se pokazali potencijalno korisnima u liječenju teškog i kritičnog oblika COVID-19 nakon sedmog dana bolesti. U tim slučajevima preporuča se primjena deksametazona ili metilprednizolona, osim ako je njihova primjena kontraindicirana. Primjena steroida ranije u tijeku bolesti je kontraindicirana. Izvanbolnička, peroralna primjena steroida preporuča se jedino uz nadzor nadležnog liječnika specijaliste.

Doziranje deksametazona u odraslih:

- 6-8 mg/dan i.v. jednom dnevno

Doziranje deksametazona u djece:

- 0,15 mg/kg TM i.v. (najviše 8 mg/dan) jednom dnevno.

Primjenjuju se deset dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), bez potrebe za postupnim smanjivanjem doze. Više doze ili dulje trajanje primjene kortikosteroida, bez obzira na težinu COVID pneumonije, nisu se pokazale učinkovite te se stoga ne preporučaju.

Primjena kortikosteroida dozvoljena je i u bolesnika s neprimjerenim imunskim odgovorom: hipercitokinemijom, sekundarnom hemofagocitnom limfocitocitozom i sindromom makrofagne aktivacije (MAS). Doziranje je uobičajeno (kao kod navedenih stanja potaknutih drugim bolestima). U tim slučajevima preporuča se konzultacija internista/kliničkog imunologa.

Kortikosteroidi se mogu slobodno primjenjivati ukoliko je riječ o kroničnoj terapiji ili stanjima u kojima su oni apsolutno indicirani. Lokalna primjena steroida je također dozvoljena, uključujući inhalacijsku primjenu u bolesnika s astmom.

Dozu mineralokortikoida (supstitucijska terapija) treba povećati u svim stresnim situacijama, pa tako i u slučaju COVID-19.

Hidrokortizon se može primjenjivati u stanju šoka u uobičajenim dozama: u odraslih 2×100 mg i.v., a u djece inicijalno 50-100 mg/m² ili 2 mg/kg TT (max. 100 mg), te zatim (nakon 6h) istu količinu podijeljenu u 3-4 dnevne doze (max. 25 mg po dozi) tijekom nekoliko dana (do poboljšanja perfuzije/oporavka autoregulacije krvnog tlaka, prema procjeni kliničara).

Primjena kortikosteroida u svrhu imunomodulacijskog liječenja u bolesnika s blagim i srednje teškim oblikom bolesti COVID-19 se ne preporuča. U dijela bolesnika kod kojih se klinički i laboratorijski potvrdi egzacerbacija bolesti (pogoršanje respiratornog statusa, febrilitet, porast upalnih parametara, a da nije riječ o sekundarnoj infekciji) moguće je ponovno uvesti steroide u liječenje.

4.5. Antagonisti interleukina 6 (IL-6)

Antagoniste interleukina 6 (IL-6), poput sarilumaba, siltuksimaba i tocilizumaba, preporučuje se primjenjivati u svrhu imunomodulacijskog liječenja COVID-19 prema dolje navedenim kliničkim indikacijama.

4.5.1. Tocilizumab

Primjenu tocilizumaba u kombinaciji s deksametazonom (6-8 mg i.v. dnevno) valja razmotriti u bolesnika s dokazanom COVID-19, evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina (obično nastupa između 8. i 15. dana bolesti). Preporuka se odnosi na bolesnike s brзом progresijom respiratorne insuficijencije i povišenim upalnim parametrima (CRP >75 mg/L) unutar 96 sati od hospitalizacije. Uz to, primjena tocilizumaba je

indicirana u kombinaciji s deksametazonom (6-8 mg i.v. dnevno) u bolesnika koji zahtijevaju HFNC, NIV, MV ili ECMO unutar 48 sati od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja.

Doziranje u odraslih i djece $TM \geq 30$ kg:

- 8 mg/kg tjelesne mase i.v. (maksimalna doza 800 mg) jednokratno, uz ev. ponavljanje još jedne doze nakon >12 sati,

Doziranje u djece <30 kg:

- 12 mg/kg tjelesne mase i.v.

Njegova primjena se preporuča nakon konzultacije infektologa s internistom/kliničkim imunologom, odnosno specijalistima s iskustvom u liječenju ovakvih stanja.

Kontraindikacije za primjenu tocilizumaba:

- poznata alergijska reakcija na tocilizumab ili druga monoklonska protutijela,
- terapija drugim biologicima,
- potvrđena/vjerojatna (nekontrolirana) bakterijska, gljivična, parazitarna i druga virusna infekcija,
- povišene koncentracije ALT i/ili AST >10 puta iznad gornje granice normale,
- apsolutni broj neutrofila <1000/ μ L
- apsolutni broj trombocita <50.000/ μ L
- povišen rizik od perforacije gastrointestinalnog trakta,
- trudnoća.

U cilju isključenja teže konkomitantne infekcije, potrebno je učiniti dodatnu mikrobiološku dijagnostiku (uzeti hemokulture, urinokulturu, ispirak traheje i dr.), laboratorijsku obradu (hematološku, biokemijsku) te učiniti radiogram odnosno MSCT torakalnih organa. Infekcija je vjerojatna ako se registrira leukocitoza i/ili skretanje u lijevo u diferencijalnoj krvnoj slici uz povišenu koncentraciju prokalcitonina te vrlo visoke koncentracije CRP i IL-6. Ukoliko se ne može sa sigurnošću isključiti infekcija, u bolesnika valja započeti empirijsku antimikrobnu terapiju (bolničke) sepse, a posebno u bolesnika koji su hemodinamski nestabilni. Prisutnost infekcije koja neposredno ne ugrožava bolesnika (npr. blaža uroinfekcija, traheitis, mukokutani herpes i sl.) uz negativne hemokulture ne isključuje mogućnost primjene tocilizumaba ukoliko kliničar procijeni da je hipercitokinemija glavni odnosno jedini uzrok kliničkog pogoršanja.

4.6. Baricitinib (Olumiant)

Baricitinib se pokazao potencijalno korisnima, poglavito u liječenju teškog oblika COVID-19 u bolesnika starijih od 18 godina nakon sedmog dana bolesti. Primjenu baricitiniba u kombinaciji s deksametazonom (6-8 mg i.v. dnevno) valja razmotriti u bolesnika s dokazanom COVID-19, evidentnim pogoršanjem kliničkog stanja, progresijom hipoksemije i kriterijima za sindrom prekomjernog lučenja citokina (obično nastupa između 8. i 15. dana bolesti). Preporuka se odnosi na bolesnike s brзом progresijom respiratorne insuficijencije i povišenim upalnim parametrima (CRP >75 mg/L) unutar 96 sati od hospitalizacije. Uz to, primjena baricitiniba je indicirana u kombinaciji s deksametazonom (6-8 mg i.v. dnevno) u bolesnika starijih od 18 godina koji zahtijevaju HFNC, NIV, MV ili ECMO unutar 48 sati od prijema u jedinicu intenzivnog liječenja. Primjenjuju se 14 dana (ili do otpusta ukoliko je bolesnik kraće hospitaliziran), u dnevnoj dozi od 4 mg peroralno (korigirati dozu kod oštećene bubrežne funkcije). Pacijenti koji uzimaju baricitinib ne smiju primati tocilizumab ili druge antagoniste interleukina-6. Potreban je oprez kod primjene baricitiniba u imunokompromitiranih pacijenata.

Kontraindikacije za primjenu baricitiniba:

- poznata alergijska reakcija na baricitinib ili neku od pomoćnih tvari navedenih u lijeku
- trudnoća
- dojenje
- apsolutni broj neutrofila <500/ μ L
- apsolutni broj limfocita <200/ μ L
- teško oštećenje bubrežne funkcije (eGFR <15 ml/min/1.73m²)

4.7. Monoklonska protutijela

Ranije odobrena i u prethodnoj verziji Smjernica preporučena monoklonska protutijela (casirivimab/imdevimab, regdanvimab i sotrovimab), više se ne preporučaju primjenjivati u liječenju i profilaksi zbog rezistencije trenutno dominantne Omicron varijante SARS-CoV-2 u Europi i Hrvatskoj.

TABLICA 2. Uključna medicinska stanja i/ili dob za primjenu nirmatrelvir/ritonavir i remdesivira (3 dana) u pacijenata s COVID-19

DOB PACIJENTA	MEDICINSKO STANJE
12 – 17 godina (TM \geq 40 kg)	BMI > 85 percentila za dob i spol; bolest srpastih stanica ili urođena i stečena srčana bolest; neurorazvojna bolest (npr. cerebralna paraliza); ovisnost o medicinskih pomagalicama (npr. traheostoma, gastrostoma, ventilacija s pozitivnim tlakom (nije povezana s COVID-19); astma ili druga kronična respiratorna bolest koja zahtjeva dnevnu medikaciju za kontrolu; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija, kronična bolest jetre
18-64 godine	BMI \geq 35 kg/m ² ; kronična bolest bubrega; dijabetes melitus; imunosupresivna bolest; aktualna imunosupresivna terapija, arterijska hipertenzija i/ili kardiovaskularna bolest; KOPB ili druga kronična respiratorna bolest, kronična bolest jetre
<u>></u> 65 godina	Nije potreban dodatan kriterij

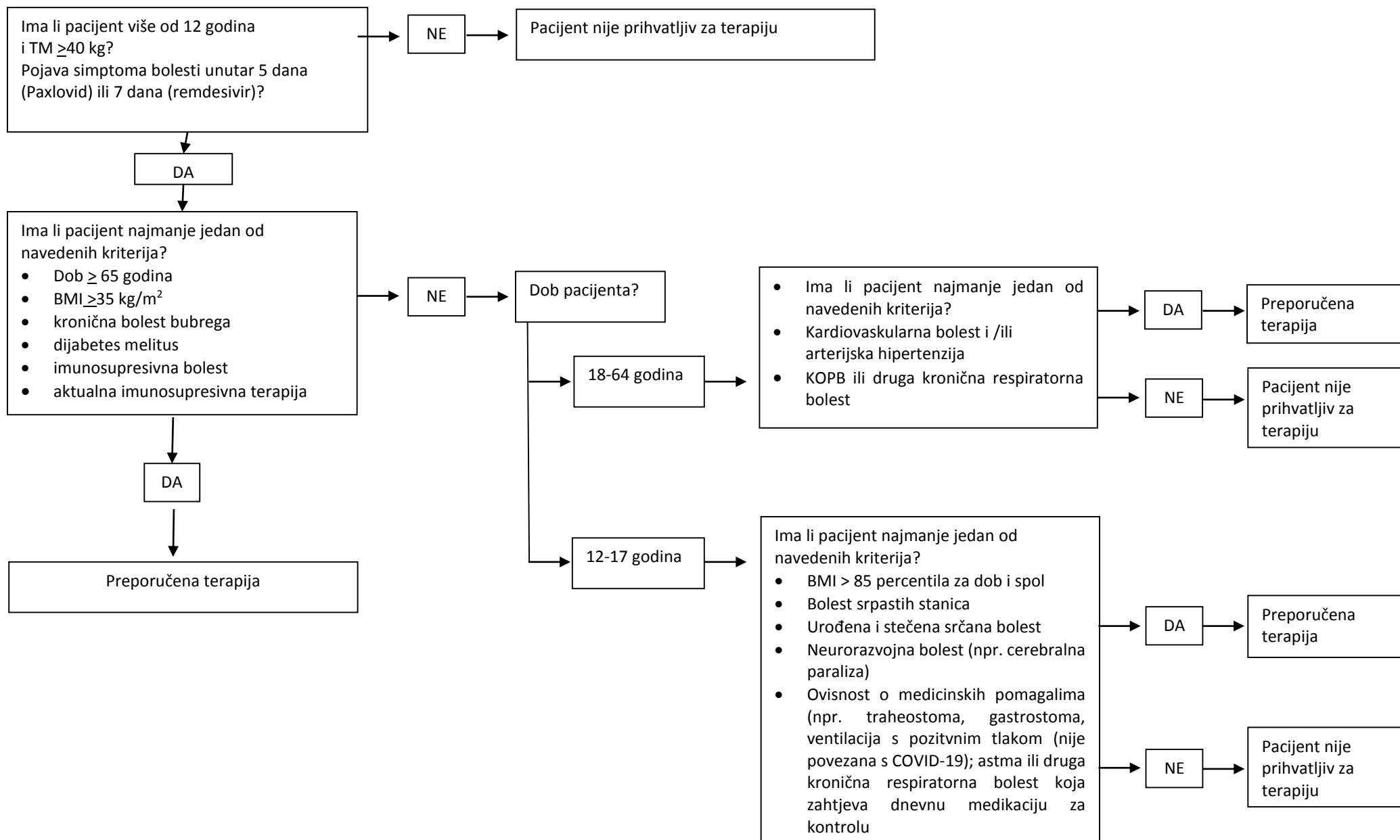
BMI- indeks tjelesne mase

TM – tjelesna masa

Tablica 3. Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) je kontraindiciran ukoliko pacijent uzima od nekih navedenih lijekova

Skupina lijekova	Lijek unutar skupine
Antagonisti α 1adrenoreceptora	Alfuzosin
Analgetici	Petidin, piroksikam, propoksifen
Antianginici	Ranolazin
Protutumorski lijekovi	Neratinib, Venetoklaks
Antiaritmici	Amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin
Antibiotici	Fuzidična kiselina
Antikonvulzivi	Karbamazepim, fenobarbital, fenitoin
Antihistaminici	Astemizol, terfenadin
Lijekovi za giht	Kolhicin
Antituberkulotici	Rifampicin
Antipsihotici/ neuroleptici	Lurasidon, Klozapin, pimozid, Kvetiapin
Derivati ergota	Dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
Gastrointestinalni propulzivi	Cisaprid
Lijekovi koji modificiraju lipide*	Lovastatin, simvastatin, Lomitapid
Inhibitor PDE5	Avanafil, Sildenafil, Vardenafil
Sedativi/hipnotici*	Klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, oralni midazolam i triazolam
Biljni pripravci*	Gospina trava

*Razmotriti mogućnost prekida uzimanja lijeka tijekom terapije Paxlovidom i četiri dana nakon toga



SLIKA 1. Hodogram indicacija za primjenu nirmatrelvir/ritonavir i remdesivira (3 dana)
 BMI – indeks tjelesne mase; TM – tjelesna masa; KOPB – kronična opstruktivna bolest pluća

4.8. Rekonvalescentna plazma

Učinkovitost primjene plazme dobivene iz krvi rekonvalescentata nije potvrđena te se za sada ne preporuča koristiti u liječenju COVID-19 izvan kliničkih studija.

4.9. Intravenski imunoglobulini (IVIG)

Nespecifični, intravenski imunoglobulini se ne preporučaju koristiti u liječenju bolesnika s COVID-19.

5. Ostali antimikrobni lijekovi

Za sada nema dokaza niti indikacije za istovremenu primjenu dva i više lijekova (kombinacije) za liječenje COVID-19, osim u sklopu kliničkog ispitivanja.

Ne preporuča se liječenje bolesnika s COVID-19 hidroksiklorokinom, klorokin fosfatom, lopinavir/ritonavir i/ili azitromicinom, favipiravirom i ivermektinom osim u sklopu kliničkog ispitivanja.

U slučaju kliničke sumnje ili dokazane koinfekcije (influenca, bakterijska infekcija), gore navedenim oblicima antivirusnog i imunomodulacijskog liječenja po procjeni kliničara mogu se dodati i drugi antimikrobni lijekovi.

6. Simptomatsko liječenje

6.1. Antitrombotička profilaksa

Zbog poznate hiperkoagulabilnosti (povišenog rizika venske, ali i arterijske tromboze) tijekom COVID-19 preporuča se kod svih hospitaliziranih **odraslih** bolesnika obavezno primjenjivati niskomolekularni heparin u preporučenim profilaktičkim dozama, osim ako ne postoji kontraindikacija za njegovu primjenu. Posebno je to važno u bolesnika s produljenim APTV, često povezanim sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom i posljedičnom sklonošću dubokim venskim trombozama (DVT).

Ne postoje podaci koji bi ukazivali na potrebu drugačijeg doziranja niskomolekularnog heparina u cilju antitrombotičke profilakse u bolesnika s COVID-19. Ne preporuča se primjena antitrombotičke profilakse u bolesnika koji se otpuštaju na kućno liječenje ukoliko ne postoje druge indikacije.

Vidjeti hodogram (Slika 2.).

Doziranje enoksaparina u odraslih:

- 4.000–6.000 i.j. s.c. (0.4–0.6 ml) 1x dnevno, ovisno o tjelesnoj masi i drugim rizičnim čimbenicima (za bolesnike >120 kg ili BMI >30 2x4.000 i.j. s.c.)

Doziranje enoksaparina u odraslih s težom bubrežnom disfunkcijom (klirens kreatinina 15–30 ml/min):

- 2.000 i.j. s.c. (0.2 ml) 1x dnevno.

Doziranje dalteparina u odraslih:

- 5.000 i.j. s.c. (0,2 ml) 1x dnevno.

Doziranje nadroparina u odraslih:

- 3.800 i.j. s.c. (0.4 ml) 1x dnevno za bolesnike ≤70 kg; 5.700 i.j. s.c. (0.6 ml) 1x dnevno za bolesnike >70 kg.

Antikoagulacijska terapijska doza preporuča se kod pacijenata koji imaju **dokazanu ili vrlo vjerojatnu vensku tromboemboliju (VTE)** ili **zgrušavanje uređaja** za vaskularni pristup tijekom liječenja.

Učinak niskomolekularnog heparina može se laboratorijski provjeriti određivanjem anti-Xa.

U slučaju kliničke sumnje i/ili dokazane DVT ili plućne embolije (PE), preporučaju se standardne terapijske doze niskomolekularnih heparina u trajanju od 10 dana. Nakon deset dana treba započeti peroralnu primjenu varfarina, rivaroksabana ili dabigatrana koje je potrebno primjenjivati tijekom najmanje tri mjeseca, a nakon toga temeljem procjene kliničara.

Ako se u bolesnika utvrdi heparinom inducirana trombocitopenija (HIT; anti-HIT pozitivna), profilaksu treba nastaviti fondaparinom, rivaroksabanom, dabigatranom ili varfarinom.

U bolesnika na ECMO doziranje fondaparina je 1x7.5 mg (1.5 ml) s.c. U bolesnika koji su na dijalizi (CVVHDF) primjenjuje se fondaparin 1–2x 2.5 mg s.c. ili se nastavlja s citratnom dijalizom.

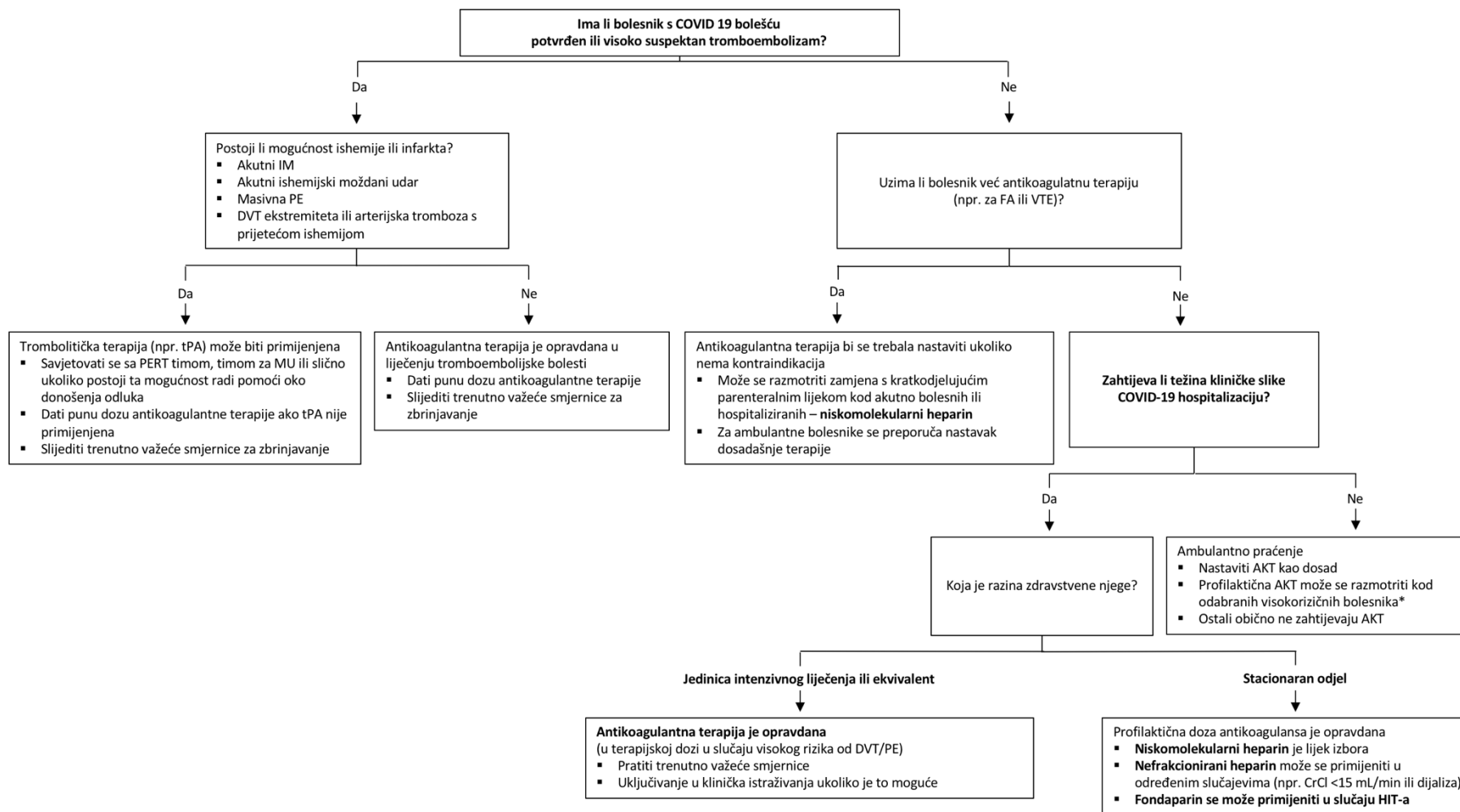
Liječenje DVT ili PE u bolesnika s HIT prije prijelaza na peroralnu terapiju (rivaroksaban, dabigatran ili varfarin) preporuča se provoditi fondaparinom: <50 kg: 1 × 5 mg s.c.; 50-100 kg: 1 × 7.5 mg s.c.; >100 kg: 1 × 10 mg s.c.

Trudnice i dojilje također mogu primiti niskomolekularni heparin.

U **djece** se antitrombotična profilaksa preporučuje samo ukoliko postoji visok rizik tromboembolije (kritična bolest, hiperinflamatorno stanje, prethodna tromboembolija). Doziranje enoksaparina u djece, uz obaveznu titraciju i praćenje prema nalazu anti-Xa (ciljna aktivnost = 0,5-1,0 j/ml).

-0,75 mg/kg s.c. svakih 12 sati za dob <2 mj.,

-0,5 mg/kg s.c. svakih 12 sati za dob od 2 mj. do 18 godina.



SLIKA 2. Hodogram indikacija za primjenu i vrstu antikoagulantne profilakse/terapije

IM – infarkt miokarda; PE – plućna embolija; DVT – duboka venska tromboza; FA – fibrilacija atriya; VTE – venski tromboembolizam; tPA – tkivni aktivator plazminogena; PERT – tim za odgovor na plućni embolizam; HIT – heparinom-inducirana trombocitopenija;

*Visokorizični bolesnici: prethodna epizoda VTE, nedavni operativni zahvat ili trauma, pretilost.

6.2. Antipireza

Za antipirezu se preporuča paracetamol u oralnom ili intravenskom obliku. Preporuča se primjena paracetamola (4-6 × 500 mg per os, u odraslih bolesnika, 4-6 × 10-15 mg/kg TM u djece) u visoko febrilnih bolesnika. Učinak antipiretika u COVID-19 je skroman i u takvim slučajevima treba obratiti pažnju na mogući razvoj tzv. citokinske oluje.

Ibuprofen je također dozvoljeno koristiti, kao antipiretik ili u drugim indikacijama.

6.3. ACE-inhibitori ili blokatori angiotenzinskih receptora

Bolesnici koji uzimaju ACE-inhibitor ili blokator angiotenzinskog receptora trebaju nastaviti svoju uobičajenu terapiju u jednakim dozama.

6.4. Antitrombocitni lijekovi

Bolesnici koji uzimaju antitrombocitne lijekove mogu ih nastaviti uzimati bez promjene. Iznimka je acetilsalicilna kiselina u djece: odluku treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno.

6.5. Statini

Bolesnici koji uzimaju statine trebaju nastaviti liječenje bez promjena. Statini se mogu privremeno prekinuti u bolesnika koji uzimaju Paxlovid.

6.6. Anksiolitici

S obzirom na težinu bolesti s često neizvjesnim ishodom, dugotrajnu hospitalizaciju i izolaciju, odvojenost od obitelji, preporuča se primjena anksiolitika – već prema procjeni kliničara. Po potrebi konzultirati psihijatra, posebno kod bolesnika koji već uzimaju psihofarmake.

6.7. Intravenske infuzije

Intravensko davanje infuzijskih otopina valja ograničiti na teže bolesnike koji ne uzimaju dostatnu količinu tekućine i hrane. Preporuča se izbjegavati nepotrebno volumno opterećenje.

7. Kriteriji za hospitalizaciju te antivirusno i imunomodulacijsko liječenje bolesti COVID-19

A. Blagi oblik bolesti (bez komplikacija) i bez prisutnih čimbenika rizika

- samo simptomatsko liječenje,
- nije indicirana hospitalizacija (ev. kratkotrajna evaluacija kroz dnevnu bolnicu);

B. Srednje teški oblik bolesti

- simptomatsko liječenje,
- indicirana je hospitalizacija (ev. kratkotrajna hospitalizacija kroz dnevnu bolnicu),
- razmotriti jedan od gore navedenih antivirusnih i/ili imunomodulacijskih lijekova (ovisno o prisutnosti dodatnih kliničkih i/ili laboratorijskih čimbenika rizika);

C. Teški oblik bolesti (ili kritični koji zahtijeva liječenje u JIL-u)

- simptomatsko liječenje,
- indicirana je hospitalizacija, sa/bez liječenja u JIL-u,
- u slučaju zadovoljenih ključnih (i/ili odsutnosti isključenih) kriterija primijeniti i jedan od gore opisanih oblika imunomodulacijskog liječenja,
- poželjna je istodobna primjena remdesivira u ovoj skupini bolesnika.

8. Profilaksa COVID-19

Cijepljenje je najbolja prevencija protiv COVID-19, poglavito težih oblika bolesti i hospitalizacije.

9. Tko i kako će propisivati antivirusno i imunomodulacijsko liječenje

Prema ovim smjernicama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara koji skrbe o konkretnom bolesniku, a na osnovi procjene težine bolesti i trenutno dostupnim lijekovima u Republici Hrvatskoj.

Paxlovid bi se trebao primjenjivati na hitnim prijemima bolnica koji liječe COVID-19 bolesnike kao i u ambulantama liječnika obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Liječnici koji rade na hitnim bolničkim prijemima mogu pacijentu izdati Paxlovid uz potpis i popunjenu priloženu tablicu 6 pridržavajući se kriterija za primjenu Paxlovida. Liječnici koji rade u ambulanti liječnika obiteljske medicine u primarnoj zdravstvenoj zaštiti mogu izdati recept za Paxlovid uz popunjenu tablicu 6 pridržavajući se kriterija za primjenu Paxlovida.

Propisivanje remdesivira indicira i odobrava jedan liječnik specijalist uz prethodno popunjenu tablicu uključujućih kriterija za primjenu remdesivira (Tablica 4. i Tablica 5.).

Propisivanje tocilizumaba i baricitiniba donosi se konsenzualnom odlukom uz suglasnost najmanje dva specijalista kliničara s iskustvom u liječenju COVID-19 bolesnika. Za njihovu primjenu potrebno je ishoditi rješenje bolničkog Povjerenstva za lijekove, a ono se u iznimnim situacijama može ishoditi naknadno temeljem mišljenja dva kliničara s iskustvom u liječenju COVID-19 bolesnika. U slučaju propisivanja imunomodulacijske terapije, poželjna je konzultacija internista/kliničkog imunologa koji ima iskustva u njihovoj primjeni.

Ne preporuča se primjena tocilizumaba i baricitiniba u ambulantno liječenih bolesnika zbog potrebe za intenzivnijim nadzorom učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova u liječenju bolesnika s COVID-19 što se može postići samo u hospitaliziranih bolesnika. Nije dozvoljena izvanbolnička primjena remdesivira, a za pacijente s liječenja s blažim do srednje teškim oblikom COVID-19 poželjna je njihova primjena preko bolničke Dnevne bolnice.

TABLICA 4. Uključni kriteriji za primjenu remdesivira (5/10 dana) u hospitaliziranih pacijenata s COVID-19

Dob bolesnika ili bolesnice ≥ 1 mjesec	DA	NE
Do sedmog dana od prvih simptoma bolesti*	DA	NE
Teška pneumonija (SAT-O2 $\leq 93\%$, djeca $< 92\%$)	DA	NE
Vrijednost alaninaminotransferaze (ALT) $< 10x$ gornje granice normale	DA	NE
Bolesnik/bolesnica nema multiorgansko zatajenje i/ili stanje šoka	DA	NE
Zdravstvena ustanova		
Ime i prezime bolesnika/bolesnice		
Ime i prezime liječnika/ce		
Datum/potpis liječnika/ce		

- Kod imunokompromitiranih temeljem kliničke procjene liječnika

Za primjenu remdesivira potrebni su svi uključni kriteriji!

TABLICA 5. Uključni kriteriji za primjenu remdesivira (3 dana) u u necijepljenih, nepotpuno cijepljenih ili u cijepljenih COVID-19 pacijenata ako je prošlo više od 6 mjeseci od zadnje doze cjepiva (neovisno da li se radi o primarnom cijepljenju ili boosteru)

Dob bolesnika ili bolesnice ≥ 12 godina	DA	NE
Do sedmog dana od prvih simptoma bolesti*	DA	NE
Blaži ili srednji teški oblik (vidjeti Tablicu 1-A)	DA	NE
Najmanje jedno uključujuće medicinsko stanje i/ili dob iz Tablice 2	DA	NE
Vrijednost alaninaminotransferaze (ALT) $< 10x$ gornje granice normale	DA	NE
Zdravstvena ustanova		
Ime i prezime bolesnika/bolesnice		
Ime i prezime liječnika/ce		
Datum/potpis liječnika/ce		

Za primjenu remdesivira potrebni su svi uključni kriteriji!

TABLICA 6. Uključni kriteriji za primjenu kombinacije nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) u u necijepljenih, nepotpuno cijepljenih ili u cijepljenih COVID-19 pacijenata ako je prošlo više od 6 mjeseci od zadnje doze cjepiva (neovisno da li se radi o primarnom cijepljenju ili boosteru)

Dob bolesnika ili bolesnice ≥ 12 godina i tjelesna težina ≥ 40 kg	DA	NE
Do petog dana od prvih simptoma bolesti	DA	NE
Blaži ili srednji teški oblik (vidjeti Tablicu 1-A)	DA	NE
Najmanje jedno uključujuće medicinsko stanje i/ili dob iz Tablice 2	DA	NE
Nema teško oštećenje jetre (Child-Pugh stadij C)	DA	NE
Klirens kreatinina >30 ml/min	DA	NE
Bolesnik/bolesnica nije na terapiji nekim od lijekova navedenih u Tablici 3.	DA	NE
Zdravstvena ustanova		
Ime i prezime bolesnika/bolesnice		
Ime i prezime liječnika/ce		
Datum/potpis liječnika/ce		

Za primjenu nirmatrelvir/ritonavir potrebni su svi uključni kriteriji!

Primjena Paxlovida je indicirana u imunokompromitiranih neovisno o cijepnom statusu.

Prije primjene provjeriti interakciju Paxlovida s drugim lijekovima na web stranici: <https://covid19-druginteractions.org/checker>.

11. Literatura:

1. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA) [cited 2020 Apr 8]. Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
2. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, i sur. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;28:1–4.
3. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F-, writing committee for the REMAP-CAP investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(13):1317-1329.
4. Balenović Krpan A, Begovac J, Čivljak R, i sur. Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulatorno liječenje oboljelih od COVID-19 (v. 2). Dostupno na: <http://bfm.hr/page/koronavirus>
5. Begovac J, Dušek D, Krajinović V, i sur. Kliničko zbrinjavanje pacijenata s COVID-19. Dostupno na: <https://hdib.hr/covid19/>
6. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE i sur. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8:NEJMoa2007764.
7. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, i sur. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
8. Bowles L , Platton S, Yartey N, i sur. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383(3):288–90.
9. Cao B, Zhang D, Wang C. A Trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. Reply. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
10. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Diseases 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
11. Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, Melhem S, Truong A, Sharifpour M. Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(21):e70.
12. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. U: UpToDate, Leung LLK, Tirnauer JS (Eds), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 16, 2020.) Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-hypercoagulability?search=covid%20thromboprophylaxis%20algorithm&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=1
13. Dalerba P, Levin B, Thompson JL. A trial of lopinavir-ritonavir in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e68.
14. Dong Y, Mo X, Hu Y, i sur. Epidemiology of COVID-19 among children in China. *Pediatrics.* 2020;145(6):e20200702.
15. Elharrar X, Trigui Y, Dols AM, i sur. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA.* 2020;323(22):2336–8.
16. Frolidi G. What could be the better choice between ACE inhibitors and AT1R antagonists in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients? *J Med Virol.* 2020 May 5. doi: 10.1002/jmv.25974.
17. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020 Oct;2(10):e592. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30313-1.
18. Geleris J, Sun Y, Platt J, i sur. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411–8.

19. Grein J, Ohmagari N, Shin D, i sur. Compassionate use of remdesivir for patients with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2327–36.
20. IDSA [Internet] Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19 [cited 2020 Apr 11]. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
21. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG i sur. mRNA-1273 Study Group. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2 - preliminary report *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483.
22. Jean SS, Lee PI, Hsueh PR. Treatment options for COVID-19: The reality and challenges. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Jun;53(3):436–443.
23. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(5 Suppl 1):S23–40.
24. Khiali S, Khani E, Entezari-Maleki T. A comprehensive review on tocilizumab in Covid-19 acute respiratory distress syndrome. *J Clin Pharmacol* 2020;60(9):1131–46.
25. Kneyber MCJ, Medina A, Alapont VM, i sur. Practice recommendations for the management of children with suspected or proven COVID-19 infections from the Paediatric Mechanical Ventilation Consensus Conference (PEMVECC) and the section Respiratory Failure from the European Society for Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). A consensus statement. Dostupno na: <https://espnice-online.org/News/Latest-News/Practice-recommendations-for-managing-children-with-proven-or-suspected-COVID-19>
26. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA.* 2020;324(15):1565-7.
27. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Odluka o osnivanju Povjerenstva za primjenu lijekova u liječenju i profilaksi COVID-19 uključujući antivirusne i imunomodulatorne lijekove, u skladu s postojećim znanstvenim dokazima i preporukama međunarodnih relevantnih institucija, kl. 011-02/20-01/194, ur. broj 534-02-2-2/1-20-2. (29. travnja 2020.)
28. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, i sur. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17; *NEJMoa2021436.*
29. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, i sur. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2441–8.
30. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, i sur. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
31. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, Levi M, Samama CM, Thachil J, Giannis D, Douketis JD; Subcommittee on perioperative, critical care thrombosis, haemostasis of the Scientific, standardization committee of the International society on thrombosis and haemostasis. Scientific and standardization committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-1865.
32. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Sep 2;324(13):1-13.
33. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM.* 2001;94(10):521–6.
34. Taniguchi H, Ogawa F, Honzawa H, i sur. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for severe pneumonia: COVID-19 case in Japan. *Acute Med Surg.* 2020;7(1):e509.
35. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-1026.

36. University Hospital for Infectious Diseases "Dr. Fran Mihaljevic" Zagreb, Croatia, Study Protocol. Serum IL-6 and Soluble IL-6 Receptor in Severe COVID-19 Pneumonia Treated With Tocilizumab (UHID-COVID19). Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04359667?titles=UHID&draw=2&rank=1>
37. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. 2020;30(3):269–71.
38. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep 29. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30343-X.
39. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebocontrolled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;S2213-2600(21)00331-3.
40. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
41. WHO [Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – Interim guidance, 13 March 2020. [cited 13 Apr 2020]. Dostupno na: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
42. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Inf Dis* 2021;S1473-3099(21)00485-0.
43. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807.
44. Marconi VC et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): A randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021 Sep 1; [e-pub].
45. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGEN-COV antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:229-41.
46. Dougan M, Nirula A, Chen P, et al. Banlavitimab plus Etesevimab in mild to moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385(12):1382-92.
47. Kim C, Ryu DK, Lee J, et al. A therapeutic neutralizing antibody targeting receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein. *Nat Commun*. 2021;12(1):288.
48. European Medicines Agency. Celltrion use of regdanvimab for the treatment of COVID-19: assessment report. 2021. European Medicines Agency. Celltrion use of regdanvimab for the treatment of COVID-19: assessment report. 2021.
49. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941.
50. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305. Epub 2021 Dec 22.
51. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941. Epub 2021 Oct 27.
52. Pfizer announces additional Phase 2/3 study results confirming robust efficacy of novel COVID-19 oral antiviral treatment candidate in reducing risk of hospitalization or death <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-additional-phase-23-study-results> (Accessed on December 14, 2021).
53. AstraZeneca news release. AZD7442 PROVENT Phase III prophylaxis trial met primary endpoint in preventing COVID-19. Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/azd7442-prophylaxis-trial-met-primary-endpoint.html> [Last accessed: March 2022].

54. Kaka AS, MacDonald R, Linskens EJ, Langsetmo L, Vela K, Duan-Porter W, Wilt TJ. Major Update 2: Remdesivir for Adults With COVID-19: A Living Systematic Review and Meta-analysis for the American College of Physicians Practice Points. *Ann Intern Med.* 2022;175(5):701. Epub 2022 Mar 1.
55. European Medicines Agency. COVID-19 treatment authorised. (Accessed on September 16, 2022).
56. European Medicines Agency. Veklury: EPAR Product Information. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_en.pdf
57. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2022 Sep 1;182(9):906-916. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.2168.
58. Montgomery H, et al. Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Early Outpatient Treatment of COVID-19: The TACKLE Phase 3 Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med.* Published online June 7, 2022. doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00180-1.
59. European Medicines Agency. COVID-19 treatment authorised. (Accessed on September 26, 2022). <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evusheld60>. European Medicines Agency. COVID-19 treatment authorised. (Accessed on October 12, 2023). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-medicines>
60. Seethapathy R, Wang Q, Zhao S, et al. Effect of remdesivir on adverse kidney outcomes in hospitalized patients with COVID-19 and impaired kidney function. *PLoS One.* 2023;18(2):e0279765. Epub 2023.
61. Veklury (remdesivir). US Food and Drug Administration (FDA) approved product information. Revised July 2023. US Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/214787s019lbl.pdf (Accessed on July 14, 2023).
62. Chiotos K, Hayes M, Kimberlin DW, et al. Multicenter Interim Guidance on Use of Antivirals for Children With Coronavirus Disease 2019/Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021;10(1):34.