

Zalecenia diagnostyki i terapii zakażeń SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych z dnia 13 października 2020.

Aneks #2 do rekomendacji z 31 marca 2020

Robert Flisiak¹, Miłosz Parczewski², Andrzej Horban³, Jerzy Jaroszewicz⁴, Dorota Kozielowicz⁵, Małgorzata Pawłowska⁵, Anna Piekarska⁶, Krzysztof Simon⁷, Krzysztof Tomaszewicz⁸, Dorota Zarębska-Michaluk⁹

1 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Białystok, Polska

2 Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Nabytych Niedoborów Odporności, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin, Polska

3 Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych, Uniwersytet Medyczny w Warszawie, Warszawa, Polska

4 Klinika Chorób Zakaźnych w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

5 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarski Collegium Medicum, Uniwersytet im. Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz, Polska

6 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź,

7 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska

8 Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Lublin, Polska

9 Klinika Chorób Zakaźnych, Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska

Podziękowanie:

Dziękujemy prof. Agnieszce Mastalerz-Migas za wniesienie konstruktywnych propozycji w zakresie dotyczącym podstawowej opieki zdrowotnej.

1. Wstęp

Ze względu na pojawiające się nowe dane z piśmiennictwa oraz gromadzone doświadczenia konieczne stało się dokonanie zmian w zaleceniach postępowania w zakażeniach SARS-CoV-2 Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, opublikowanych 31 marca 2020 z późniejszymi zmianami w zakresie farmakoterapii wprowadzonymi Aneksem #1 z dnia 8 czerwca 2020 [1, 2].

Celem rekomendacji PTEiLChZ jest zaproponowanie praktycznych zaleceń dotyczących diagnostyki i farmakoterapii zakażeń SARS-CoV-2 przydatnych zarówno w warunkach podstawowej jak i szpitalnej opieki zdrowotnej. Rekomendacje opierają się na opublikowanych wynikach badań, jak i na doświadczeniach własnych, lecz nie obejmują szczegółowych zasad postępowania w oddziałach intensywnej terapii w zakresie wentylacji mechanicznej i pozaustrojowej oksigenacji membranowej.

Wprowadzone zmiany dotyczą leczenia podstawowego i wspomagającego w poszczególnych stadiach choroby (tabela 1), a także diagnostyki zakażeń SARS-CoV2 i są konsekwencją szybkiego gromadzenia wiedzy o skuteczności lub nieskuteczności rozważanych opcji terapeutycznych [3]. Wyniki kolejnych badań usankcjonowały celowość stosowania remdesiwiru w stadium namnażania wirusa, oraz leków immunomodulacyjnych i/lub

glikokortykosteroidów w stadium burzy cytokinowej [4, 5, 6, 7, 8, 9]. Ponadto podtrzymano zasadność stosowania osocza ozdowieńców i heparyny drobnocząsteczkowej [10, 11]. Dowody na nieskuteczność lopinawiru/rytonawiru, chlorochiny i hydrochlorochiny spowodowały ostateczne wykluczenie ich z terapii COVID-19 [12, 13, 14]. Pomimo podejmowanych badań nie dowiedziono zasadności stosowania leków takich jak azytromycyna, fawipirawir, ruxolitiniib, oseltamiwir, opaganib, verdinexor.

2. Zalecenia diagnostyczne

2.1. Uwagi wstępne

Badanie materiału potencjalnie zakaźnego (wymaz z górnych lub dolnych dróg oddechowych w tym wymazy z gardła, nosogardzieli, nosa, płwocina, ślina, popłuczyny oskrzelowo-płucne) niezależnie od stosowanego rodzaju testu (testy molekularne, antygenowe i serologiczne) podlega procedurom bezpieczeństwa epidemiologicznego aby zminimalizować ryzyko zakażenia personelu. Wyniki testów molekularnych oraz antygenowych nie decydują o aktywności replikacyjnej ani zakaźności wirusa, dlatego okresy zakaźności powinny być definiowane na podstawie badań *in vitro*, a nie wyników badań diagnostycznych. Brak jest jednoznacznych danych dotyczących okresu zakaźności w przypadku osób z niedoborem odporności i może on być wydłużony [15].

2.2. Diagnostyka molekularna

Techniki wykrywające materiał genetyczny SARS CoV-2 (NAAT- nucleic acid amplification testing) włączając technologie PCR z wykrywaniem sygnału w czasie rzeczywistym (real-time RT PCR, nested PCR) czy metody amplifikacji izotermalnej są podstawą rozpoznania aktywnego zakażenia SARS-CoV-2. Badaniu wykrywającemu materiał genetyczny wirusa powinny zostać poddane osoby spełniające kryteria przypadku podejrzanego COVID-19. Szybkie testy molekularne (wynik w ciągu 45-60 min) spełniają wszystkie wymogi stawiane przed metodami genetycznymi i są szczególnie przydatne w Izbach Przyjęć Oddziałów Zakaźnych i Szpitalnych Oddziałach Ratunkowych pozwalając podejmować decyzje o segregacji pacjentów. Optymalnym czasem pobrania testu molekularnego jest okres replikacji wirusa w nabłonku górnych dróg oddechowych, który zwykle trwa do 10 dnia od wystąpienia objawów klinicznych [16]. Po tym okresie czułość testów molekularnych obniża się, osiągając po 14 dniu choroby wartości poniżej 50% [17].

2.3. Badania serologiczne

Badania serologiczne oceniają odpowiedź humoralną na zakażenie SARS CoV-2 w zakażeniu ostrym i po jego przebyciu. Choć u większości osób po potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniu SARS CoV-2 wykrywano obecności przeciwciał neutralizujących, dane dotyczące długości utrzymywania się obecności przeciwciał po przebyciu zakażenia oraz trwałości funkcji ochronnej przeciwciał są niepełne [18]. Testy serologiczne mogą krzyżowo wykrywać przeciwciała przeciw innym patogennym koronawirusom, a ryzyko reakcji krzyżowych zależy od rodzaju wykrywanych przeciwciał. W przypadku wszystkich testów serologicznych włączając szybkie testy kasetkowe należy z dużą ostrożnością podchodzić do informacji producenta o czułości i swoistości testów. Preferowana jest lokalna walidacja populacyjna czułości i swoistości testu. Badania serologiczne (technologie immunoenzymatyczne i ich odmiany), wykrywające przeciwciała nie znajdują zastosowania w rozpoznawaniu wczesnego zakażenia COVID-19 ze względu na zbyt niską czułość. Mogą

mieć zastosowanie do uprawdopodobnienia rozpoznania w przypadku pacjentów z ujemnymi wynikami badania molekularnego, u których obserwuje się typowy obraz kliniczny i radiologiczny, zwłaszcza w 2-4 stadium choroby, a także do diagnostyki pozapalnych zespołów będących powikłaniem SARS CoV-2, do badań epidemiologicznych oceniających stan uodpornienia populacji (zapadalność i modelowanie przebiegu epidemii) oraz do identyfikacji ozdrowieńców do celów pozyskania terapeutycznego osocza (swoistych przeciwciał).

2.4. Szybkie testy immunoserologiczne

Aktualnie dostępne szybkie testy kasetkowe wykrywające przeciwciała nie powinny być stosowane zarówno w diagnostyce aktywnej choroby jak i ocenie stanu uodpornienia ze względu na niezwykle niską czułość i swoistość. Szybkie testy kasetkowe wykrywające przeciwciała powinny być walidowane i oceniane na podstawie wiarygodnych publikacji niezależnych od producenta testu, epidemiologię zakażeń SARS-CoV-2 i innych koronawirusów na danym terenie oraz doświadczenia własnego, weryfikowanego wynikami testów genetycznych.

2.5. Testy antygenowe

Praktyczne zastosowanie testów antygenowych jest ograniczone do początkowego okresu zakażenia gdy ładunek wirusa w wykrywanym materiale jest najwyższy (typowo do 5-7 dni od początku objawów klinicznych w zależności od producenta testu). Większość testów antygenowych wykrywających białka SARS CoV-2 charakteryzuje się średnią czułością i wysoką swoistością, dlatego zarówno wyniki ujemne, jak i dodatnie powinny być weryfikowane testem molekularnym. Testy antygenowe I generacji (konstruowane na początku pandemii) miały ograniczone zastosowanie w diagnostyce COVID-19 ze względu na czułość na poziomie około 40%. Testy antygenowe II generacji (na przykład wykrywające białko nukleokapsydu SARS CoV-2) które stały się dostępne od września 2020 wymagają dalszej oceny w praktyce klinicznej. Interpretacja wyników ujemnych musi być skojarzona z danymi klinicznymi i stadium choroby (w późnych stadiach choroby takich jak stadium burzy cytokinowej i ARDS rośnie prawdopodobieństwo uzyskania wyniku fałszywie ujemnego). Brak jest danych na temat zastosowania testów antygenowych w populacjach bezobjawowych oraz do oceny zakaźności. Charakterystyka stosowanego testu antygenowego musi zawierać nie tylko zakresy czułości i swoistości ale również jasne określenie rodzaju wykrywanego antygeny (np. nukleokapsyd SARS CoV-2 etc.); testy bez takiej charakterystyki nie powinny być stosowane ze względu na brak wiarygodności diagnostycznej.

3. Zalecenia terapeutyczne

3.1. Stadium 1

Zdecydowana większość chorych (80-90%) przechodzi zakażenie SARS-CoV-2 w sposób bezobjawowy lub skąpoobjawowy nie wymagający hospitalizacji. Ta postać kliniczna może jednak w niektórych przypadkach stanowić stadium 1 choroby, poprzedzające jej pełnoobjawową postać w stadium 2 (tabela 1). Pacjenci w stadium 1, pozostający pod opieką lekarza podstawowej opieki zdrowotnej zwykle nie wymagają żadnej terapii, a jedynie monitorowania stanu klinicznego. Pomocne w tym mogą być aktualnie testowane systemy elektronicznego monitorowania saturacji tlenem (SpO₂), która powinna być nie niższa niż 95%. Należy jednak pamiętać, że u chorych z przewlekłymi chorobami układu oddechowego wyjściowa saturacja bywa obniżona i nie musi oznaczać narastania niewydolności oddechowej

spowodowanej SARS-CoV-2. W przypadku wystąpienia objawów pacjenci mogą wymagać leków przeciwgorączkowych. Należy podkreślić, że u chorych w stadium 1 nie należy stosować glikokortykosteroidów. Udowodniono brak ich skuteczności u chorych nie wymagających tlenoterapii. Jednocześnie ich przedwczesne zastosowanie może spowodować nasilenie replikacji wirusa i pogorszyć przez to rokowanie [7]. Stosowanie antybiotyków, leków przeciwgrypowych, witaminy D, czy heparyny drobnocząsteczkowej, nie jest wskazane z powodu zakażenia SARS-CoV-2, o ile nie uzasadnia tego inne schorzenie.

W przypadku pogorszenia stanu pacjenta, należy rozważyć skierowanie do szpitala. W ocenie wskazań do hospitalizacji pomocna może być skala punktowa CRB-65, służąca do oceny ciężkości pozaszpitalnych zapaleń płuc, w której bierze się pod uwagę: zaburzenia świadomości (1 pkt), częstość oddechów ≥ 30 /minutę (1 pkt), ciśnienie tętnicze krwi równe lub niższe od 90/60 mmHg (1 pkt), wiek >65 lat (1 pkt). W przypadku uzyskania 2 punktów – należy rozważyć skierowanie, a w przypadku 3-4 – skierować pacjenta do szpitala. Jeśli stan pacjenta jest dobry, należy wykorzystywać zdalne formy kontaktu (telefon, wideorozmowa) oraz możliwości samodiagnozy pacjenta (pomiar tętna czy liczby oddechów) oraz uczulić pacjenta na objawy alarmowe.

3.2. Stadium 2

Ewentualne nasilenie objawów COVID-19 wskazuje na rozwój stadium 2, w którym chorzy wymagają hospitalizacji z racji możliwej konieczności zapewnienia tlenoterapii, profilaktyki zmian zakrzepowo-zatorowych oraz leczenia przeciwwirusowego (tabela 1). Jedynym aktualnie zarejestrowanym lekiem przeciwwirusowym jest remdesiwir, który powinien być stosowany przez 5 dni. Dłuższa terapia (pierwotnie zalecano 10 dni) nie przynosi dodatkowych korzyści [5, 6, 19]. U chorych leczonych remdesiwirem i jednocześnie pozostających na tlenoterapii należy rozważyć włączenie małych dawek deksametazonu w celu zapobiegania „burzy cytokinowej” [7]. W ramach terapii przeciwwirusowej w tym stadium choroby można rozważyć zastosowanie osocza ozdrowieńców.

3.3. Stadium 3

Pogorszenie stanu klinicznego pomimo terapii przeciwwirusowej, czego wyrazem może być nasilenie duszności i spadek SpO_2 poniżej 90% pomimo stosowania tlenoterapii, może świadczyć o rozwoju stadium 3, w którym kluczową rolę odgrywa „burza cytokinowa”. U części chorych ograniczenie jej groźnych dla życia następstw jest możliwe poprzez zastosowanie tocilizumabu będącego antagonistą receptorów IL-6 [9, 20]. W tym samym celu możliwe jest stosowanie niewielkich dawek glikokortykosteroidów (tabela 1) [7].

3.4. Stadium 4

Dalsze pogarszanie stanu pacjenta pomimo wdrożonego postępowania, oznacza rozwój stadium 4, ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) wymagającej przekazanie pacjenta do oddziału intensywnej terapii ze względu na wysokie prawdopodobieństwo konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej. W tym stadium choroby celowe jest nierzadko stosowanie relatywnie wysokich dawek glikokortykosteroidów i zwykle empirycznej antybiotykoterapii o szerokim spektrum działania obejmującej prawdopodobne czynniki mikrobiologiczne odpowiedzialne za zakażenia w konkretnym oddziale intensywnej terapii (tabela 1).

4. Ważne uwagi

- Stosowanie remdesiwiru u chorych nie wymagających tlenoterapii oraz u chorych po zakończeniu stadium namnażania wirusa (zwykle po upływie tygodnia od wystąpienia objawów) nie przynosi korzyści i jest merytorycznie nieuzasadnione.
- Stosowanie antybiotyków (na przykład azytromycyny), chlorochiny, hydrochlorochiny, lopinawiru/rytonawiru, oraz leków przeciw grypowych (oseltamivir, fawipirawir), a także witaminy D jest bezzasadne w odniesieniu do zakażenia SARS-CoV-2.
- Stosowanie glikokortykosteroidów w stadium 1 może zwiększać ryzyko niekorzystnego przebiegu COVID-19 w następstwie możliwego wpływu na replikację wirusa. Stosowanie małych dawek glikokortykosteroidów w stadium 2 jest dopuszczalne pod warunkiem jednoczesowego podawania leków przeciwwirusowych (remdesiwir).

5. Piśmiennictwo:

1. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, Koziulewicz D, Pawłowska M, Parczewski M, Piekarska A, Simon K, Tomasiewicz K, Zarębska-Michaluk D. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 352-357.
2. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists. Annex no. 1 as of June 8, 2020. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 557-558.
3. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D. Knowledge is coming so fast that a meta-analysis of COVID-19 treatment is always too late. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130 (9): 721-723
4. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2007764. [published online ahead of print, 2020 Oct 8].
5. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2015301. [published online ahead of print, 2020 May 27].
6. Flisiak R, Zarębska-Michaluk D, Berkan-Kawińska A, et al. Remdesivir-based therapy improved recovery of patients with COVID-19 in the SARSTer multicentre, real-world study. *Lancet Infect Dis* 2020, submitted
7. Horby P, Lim W, Emberson J. et al. (RECOVERY Collaborative Group). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. [published online ahead of print, 2020, July 17].
8. Rosas I, Bräu N, Waters M et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.08.27.20183442> [published online ahead of print, 2020, Aug 27].
9. Tomasiewicz K, Piekarska A, Stempkowska-Rejek J, et al. Tocilizumab for patients with severe COVID-19: a retrospective, multi-center study. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020. doi: 10.1080/14787210.2020.1800453. [published online ahead of print, 2020 Aug 1].
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020. 18: 1094-1099.
11. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020. doi:10.1002/jmv.25882. [published online ahead of print, 2020 Apr 15]
12. Horby P, Mafham M, Bell JL, et al. (RECOVERY Collaborative Group). Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised,

- controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32013-4. [published online ahead of print, 2020 Oct 5].
13. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. (RECOVERY Collaborative Group). Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2022926. [published online ahead of print, 2020, Oct 8].
 14. Kashour Z, Riaz M, Garbati MA, et al. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2020. doi: 10.1093/jac/dkaa403. [published online ahead of print, 2020, Oct 8].
 15. Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma, *Infection, Disease & Health* 2020. 25, 3: 210-215.
 16. Liu L, Liu W, Zhenget Y et al. A preliminary study on serological assay for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in 238 admitted hospital patients. *Microbes and Infection* 2020. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.008. [published online ahead of print, 2020, Mar 8].
 17. Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019, *Clin Infect Dis* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa344. [published online ahead of print, 2020, Mar 28].
 18. Harvala H, Mehew J, Robb ML et al. Convalescent plasma treatment for SARS-CoV-2 infection: analysis of the first 436 donors in England, 22 April to 12 May 2020. *Euro Surveill* 2020; 25(28): 2001260.
 19. Veklury – charakterystyka produktu leczniczego.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_pl.pdf
 20. Roactemra - charakterystyka produktu leczniczego.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_pl.pdf

Tabela 1

Zalecane postępowanie farmakologiczne w poszczególnych stadiach klinicznych zakażenia SARS-CoV-2 z uwzględnieniem leczenia podstawowego i wspomagającego

Stadium choroby	Leczenie podstawowe	Leczenie wspomagające
<p>1. Stadium bezobjawowe lub skąpoobjawowe;</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ ≥ 95% • nie wymaga hospitalizacji 	<ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwgorączkowe (paracetamol, ibuprofen, etc.), • spoczynek, • nawodnienie doustne, • glikokortykosteroidy są przeciwwskazane, • antybiotyki, leki przeciwgrypowe przeciwwskazane, o ile nie stwierdza się koinfekcji bakteryjnej lub współistniejącej grypy, • brak wskazań do stosowania witaminy D i heparyny drobnocząsteczkowej, o ile nie jest uzasadnione innymi schorzeniami, • kontrola saturacji tlenowej - ewentualne wdrożenie systemu alarmowania zdalnego lekarzy rodzinnych i/lub ratownictwa (z wykorzystaniem pulsoksymetrów). 	
<p>2. Stadium pełnoobjawowe (namnażania wirusa);</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ < 95%; • zwykle 1 tydzień choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>remdesiwir, dożylnie, raz dziennie, dawka nasycająca 1. dnia: 200 mg, potem dawka podtrzymująca: 100 mg przez 4 dni, lub/i</p> <p>osocze ozdrowieńców, zgodne grupowo w układzie ABO w objętości 200-400 ml. Przetoczenie osocza ozdrowieńców podlega takim samym procedurom, jak leczenie innymi preparatami krwi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • deksametazon u pacjentów otrzymujących remdesiwir i tlenoterapię, doustnie lub dożylnie 4mg dziennie począwszy od 2-5 doby stosowania remdesiwiru, do końca 2 tygodnia choroby. • ewentualna antybiotykoterapia • leczenie objawowe • tlenoterapia • nawodnienie doustne lub dożylnie
<p>3. Stadium z niewydolnością oddechową (burza cytokinowa);</p> <ul style="list-style-type: none"> • SpO₂ < 90%; • zwykle 2 tydzień choroby • wymaga hospitalizacji 	<p>tocilizumab* (u osób z podwyższonym stężeniem IL-6), dożylnie 8 mg/kg (maksymalnie 800 mg) w pojedynczej dawce (jednogodzinny wlew); przy braku poprawy druga dawka może być powtórzona po 8–12 godzinach, lub/i</p> <p>deksametazon, dożylnie 8 mg dziennie przez 5 dni, potem 4 mg dziennie przez przynajmniej 3 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • ewentualna antybiotykoterapia • leczenie objawowe • tlenoterapia nisko/wysokoprzepływową • nawodnienie dożylnie
<p>4. Stadium ostrej niewydolności oddechowej (ARDS -acute respiratory distress syndrome);</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak efektów dotychczasowej farmakoterapii; • konieczność wentylacji mechanicznej • wymaga OIT 	<p>deksametazon, dożylnie 24 mg dziennie przez 5 dni, potem 12 mg dziennie przez 3 dni, następnie 4 mg dziennie przez 2 dni</p> <p>lub</p> <p>metylprednizolon, dożylnie 1 mg/kg dziennie przez 5 dni, potem 40 mg dziennie przez 3 dni, następnie 10 mg dziennie przez 2 dni</p>	<ul style="list-style-type: none"> • tlenoterapia wysokoprzepływową • wentylacja mechaniczna • pozaustrojowa oksygenacja membranową (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) • heparyna drobnocząsteczkowa w dawkach profilaktycznych lub terapeutycznych • antybiotykoterapia • nawodnienie dożylnie

* tocilizumab może być stosowany po uzyskaniu zgody komisji bioetycznej