

**Domus Medica;
13.05.2024**

GRIPA – COVID-19 DELAVNICA

**Tatjana Lejko Zupanc
Klinika za infektivne bolezni,
Medicinska fakulteta**

Razkritje

Govornik ali član svetovalnih odborov podjetij:

- Sobi, Pfizer, MSD, Aventis, Pharmedica;

Cilji delavnice

Cepljenje ZD proti gripi –
problemi in dejstva

Ali cepljenje ZD proti gripi
ščiti bolnike?

Kako izboljšati
precepljenost ZD proti
gripi?

Virusi, ki povzročajo okužbe dihal

RSV

Način prenosa praviloma kapljičen

Influenca

Humani metapnevmo virus (hMPV)

Nekatere posebnosti

Parainfluenca

Rinovirus

Teža bolezni odvisna od vrste povzročitelja in gostitelja (starost, osnovne bolezni)

Koronavirusi (**covid-19** in ostali)

Človeški bokavirusi

Mikoplazma

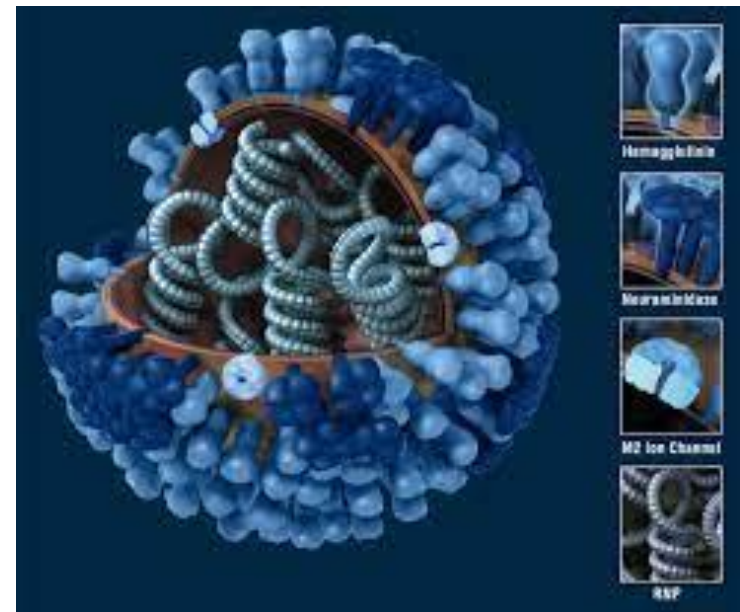
Virus influenza

Virus influenza je enovijačni RNK virus, tri rodovi (A,B,C) 17 H podtipov, 10 N podtipov;

Okuži ljudi in živali (več vrst, predvsem ptice in prašiče)

Za vstop v celico se pripne na sialično kislino;

Virusi se A zelo spreminjajo; večje spremembe imenujemo premik. Ti virusi so sposobni povzročiti pandemijo.



Virus SARS-CoV-2

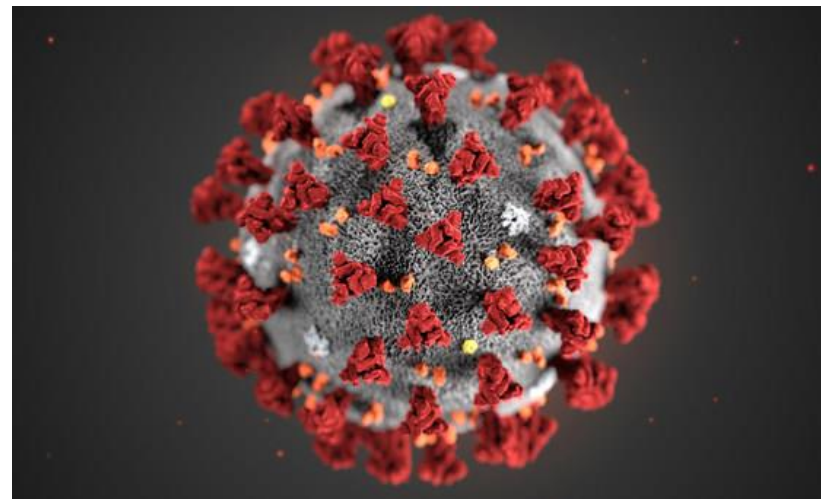
SARS-CoV-2 je enovijačni RNK virus, genetsko zelo blizu koronavirusom netopirjev.

Betakoronavirus

Gostiteljev receptor za vstop v celico je encim angiotenzinska konvertaza 2 (ACE2). SARS-CoV-2 se veže na ACE2 prek receptorsko vezavne domene proteina bodice. Za vstop virusa v celice se zdi pomembna tudi celična serinska proteaza TMPRSS2.

SARS-CoV-2 se sčasoma spreminja. Nekatere različice se odlikujejo s sposobnostjo hitrega širjenja ali pa imajo poseben klinični pomen; te imenujemo **zaskrbljujoče različice** (VOC).

Zadnja različica (omikron) in njene podlinije so se hitro razširile in izpodrinile prejšnje različice.





Respiratorni virusi in pridružene bolezni

- 
- Komorbidnost in kroničnost in vplivata na tveganje za okužbo s CoViD-19 in potek bolezni.
 - Epidemiološki podatki in opravljene študije kažejo različne stopnje kroničnih bolezni in polimorbidnosti med bolniki, ki jih prizadene Covid-19 v različnih državah in območjih, vendar vztrajno poudarjajo njihov vpliv na okužbo s CoViD-19.
 - Zelo podobni so dejavniki slabšega poteka tudi pri gripi in RSV



Cepljenje ZD proti gripi – problemi in dejstva

PREPREČEVANJE OKUŽB PRI ZD

- upoštevanje standardnih ukrepov
- cepljenje
- imunoprofilaksa
- kemoprofilaksa
- odstranitev z delovnega mesta v času akutne okužbe



Nalezljive bolezni in zaposleni

Zaposlenim, ki so pri svojem delu izpostavljeni (ali bi bili lahko izpostavljeni) biološkim agensom, morajo biti na voljo učinkovita in brezplačna cepiva, ki jih lahko zaščitijo pred njimi.

(Direktiva
2000/54/EC)

Kako resna je okužba z virusom influenza?

V globalni raziskavi, ki je uporabljala zapise o smrti in podatke o nadzoru za oceno umrljivosti v 33 državah med letoma 1999 in 2015, so bile ocenjene povprečne letne stopnje umrljivosti, povezane z gripo, od 0,1 do 6,4 na 100.000 posameznikov med osebami, starimi < 65 let, od 2,9 do 44,0 na 100.000 med 65 do 74 leti in 17,9 do 223,5 na 100.000 med tistimi, starimi ≥75 let (Iuliano AD et al. ; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300).

Najvišje ocenjene stopnje umrljivosti so bile v podsaharski Afriki (2,8 do 16,5 na 100.000), jugovzhodni Aziji (3,5 do 9,2 na 100.000) in med posamezniki, starimi ≥75 let (51,3 do 99,4 na 100.000). Poleg tega je bilo ocenjeno, da se letno po vsem svetu zgodi od 291 000 do 645 000 smrti, povezanih s sezonsko gripo (4,0 do 8,8 na 100 000). Te ocene so višje od prejšnjih ocen, verjetno zaradi vključitve držav z omejenimi viri v analizo.

Iuliano AD et al. ; Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. Lancet. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300).

PRIČAKOVANI ZAPLETI

Pljučnica

- Virusna
- Bakterijska
- Mešana

Poslabšanje kronične bolezni

- Bolezni pljuč
- Srčno popuščanje
- Sladkorna bolezen
- Ledvična insuficienca ...

Influenca: skupine z velikim tveganjem

Starostniki: posebno varovanci domov za kronično nego

Otroci

Bolniki s:

Kroničnimi boleznimi dihal (astma, KOPB.....),

Kroničnimi metabolnimi boleznimi (npr. sladkorna bolezen);

Motnjami imunosti zaradi zdravljenja ali bolezni;

Hematološkimi obolenji;

Kronično ledvično insuficienco.

Oseltamivir za gripo:

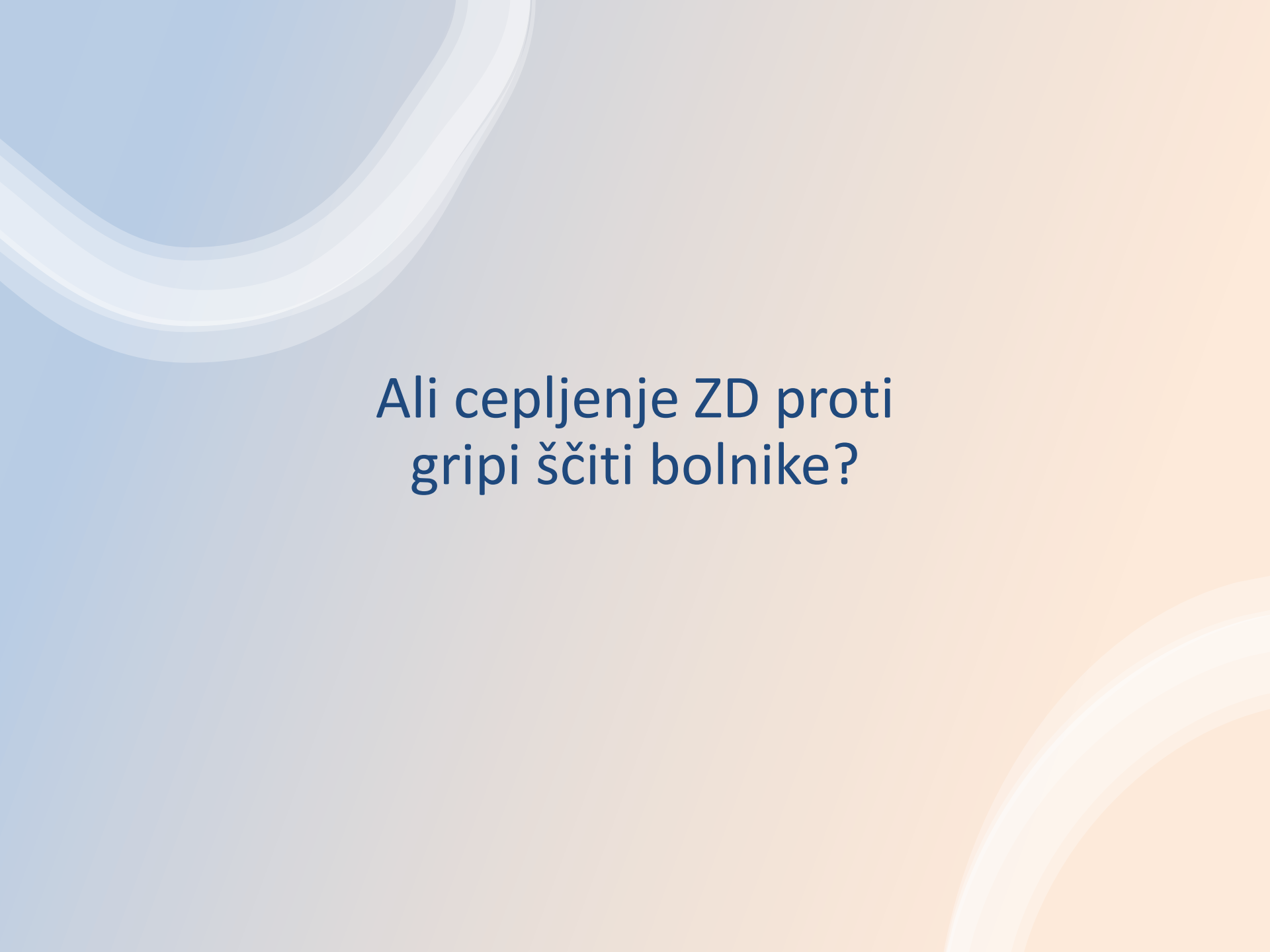
1. indiciran za zdravljenje hospitaliziranih, težak potek, večje tveganje za komplikacije;
2. oseltamivir, ki ga bolnik prejme v prvih 48 urah, skrajša potek bolezni;
2. naj bi zmanjšal količino izločenega virusa in s tem prenos na druge ljudi.
3. vsem tesnim stikom bolnika (v bolnišnici ali DSO), pri katerem je potrjena okužba z virusom influence A ali B, se predpiše kemoprofilaksa.

Terapevtski odmerek : 2x 75 mg 5 dni

Profilaktični 1x 75 mg 10 dni

Dokumentirani razlogi proti - konsistentno

- Luknje v znanju o gripi;
- Zgrešena mnenja o lastnem tveganju, učinkovitosti cepiva, varnosti cepiva, dostopnosti cepiva,
- Nepoznavanje priporočil;
- Strah pred iglo;
- Pomanjkanje podpore vodstva,
- Občutek avtonomije, občutek manjše odgovornosti;
- Uporaba homeopatskih zdravil in prepričanje v njihovo učinkovitost;



Ali cepljenje ZD proti
gripi ščiti bolnike?

Kužnost gripe

Bolniki so kužni, dokler imajo znake in simptome okužbe oziroma do sedem dni po začetku bolezni.

Mlajši otroci so verjetno kužni dlje časa.

Vaccination of Health Care Workers to Protect Patients at Increased Risk for Acute Respiratory Disease

Gayle P. Dolan, Rebecca C. Harris, Mandy Clarkson, Rachel Sokal, Gemma Morgan, Mitsuru Mukaigawara, Hiroshi Horiuchi, Rachel Hale, Laura Stormont, Laura Bécharde-Evans, Yi-Sheng Chao, Sergey Eremin, Sara Martins, John S. Tam, Javier Peñalver, Arina Zanuzadana, and Jonathan S. Nguyen-Van-Tam

Vključenih 17 od 12,352 člankov in še 3 dodatni

Večinoma cepljenje ZD v ustanovah za kronično nego

Konsistenca glede učinka v smeri zaščite bolnikov.

Ne zadostna moč dokazov za ekstrapolacijo na ostale skupine bolnikov s tveganjem

Cepljenje ZD in hospitalno pridobljeni primeri gripi podobne bolezni

- Raziskave so potrdile pomembno povezavo med zaščito pred gripi podobno boleznijo in tudi pred laboratorijsko potrjeno gripo
- **Žal pa je kakovost dokazov le zmerna. Kvaliteta dokazov za učinkovitost cepljenja ZD pri zaščiti bolnikov pred gripo je nizka. Celokupna kvaliteta dokazov pa srednja.**
- **Kvaliteta dokazov glede zmanjšanja mortalitete je dobra..**

Ahmed F, et al. **Effect of Influenza Vaccination of Health Care Personnel on Morbidity and Mortality among Patients: Systematic Review and Grading of Evidence** . CID 2013

- Cohranova analiza ni dokazala, da cepljenje ZD proti gripi **kot edini ukrep** prepreči gripo in zaplete gripe pri oskrbovancih DSO pri starostnikih, starejših od 60 let, torej ni zadosti dokazov, ki bi podkrepili **uvedbo obveznega cepljenja** ZD v DSO.
- Lahko pripomorejo **drugi ukrepi** , (higiena rok, uporaba mask, zgodnji dokaz gripe, protivirusna zdravila, osamitev, omejitev obiskov, bolniška odsotnost ZD če so bolni)

Influenza vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions (Review)

Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ



THE COCHRANE
COLLABORATION®



Kako izboljšati precepljenost
ZD proti gripi?

BMJ Open Influenza vaccination for healthcare workers in the UK: appraisal of systematic reviews and policy options

Merav Kliner,¹ Alex Keenan,² David Sinclair,³ Sam Ghebrehewet,² Paul Garner³

- Trije poglavitni vidiki, ki opravičujejo potrebo po cepljenju ZD (vpliv na bolezen, vidik delodajalca, vidik varnosti bolnika).
- Dokazano je , da cepljenje prepreči bolezen, manj zanesljivi so glede absentizma, čeprav posamezne raziskave kažejo zmanjšano odsotnost od dela.
- Podatki glede varnosti bolnikov so konfliktni in nejasni.

- ZD so pri svojem delu vse bolj navajeni, da se držijo z dokazi podprtih intervencij;
- Cepljenje proti gripi bi zato verjetno zahtevalo ustrezen in transparenten razvoj priporočil, v katerih bi bili jasno poudarjeni razlogi, dokazi, vrednosti, preference in ocene, ki vplivajo na trenutne ali bodoče politike.
- Potrebno je uporabiti vsa razpoložljive dokaze - sistematski pregledi literature, raziskave in podatki o absentizmu.....

Obvezno cepljenje ZD?

Pro et contra

Obvezno cepljenje ZD proti gripi

- Učinek obveznega cepljenja ZD proti gripi v ambulantnem okolju.
- 4 VA sistemi in 3 non-VA centri.
- Analizirali so stopnje gripe in drugih virusnih vzrokov okužb dihal med zdravstvenimi delavci, ki delajo na ambulantnih mestih v 4 zdravstvenih sistemih VA brez obveznih politik cepljenja proti gripi in 3 zdravstvenih sistemih brez VA z obveznimi politikami cepljenja proti gripi.
- Cepljenje proti gripi je bilo povezano z zmanjšanim tveganjem za gripo (razmerje obetov 0,17; 95-odstotni interval zaupanja [IZ] 0,13–0,22), a s povečanim tveganjem za druge respiratorne virusne okužbe (razmerje pojavnosti 1,26; 95-odstotni IZ 1,02– 1,57).
- Prilagojeni regresijski modeli kažejo, da bi se okužbe z gripo pri ZD zmanjšale za 52,1 % (95 % IZ, 51,3 %–53,0 %), če bi bile stopnje cepljenja proti gripi v ustanovah, kjer cepljenje ni bilo obvezno, enake tistim, kjer je bilo cepivo predpisano.

Grčija –terciarne bolnišnice

- 1284 zdravstvenih delavcev (zdravniki: 31,3 %, negovalno osebje: 36,6 %, reševalno osebje: 11,1 %, administrativno osebje: 13,2 %, pomožno osebje: 7,3 %).
- Precepljenost je bila 32,9 % proti ošpicam in mumpsu, 38,1 % proti rdečkam, 5,7 % proti noricam, 9,2 % proti hepatitisu A, 65,8 % proti hepatitisu B, 31,8 % proti tetanusu in davici, 7,1 % proti oslovskemu kašlju, 60,2 % proti gripi in 80,1 % proti COVID-19.
- Stopnje dovzetnosti so bile naslednje: 27,8 % za ošpice, 39,6 % za mumps, 33,4 % za rdečke, 22,2 % za norice, 86,3 % za hepatitis A, 34,2 % za hepatitis B, 68,2 % za tetanus-davico in 92,9 % za oslovski kašelj.
- Starejši zdravstveni delavci so imeli višje stopnje dovzetnosti za mumps, rdečke, norice, hepatitis A, hepatitis B, tetanus-davico in oslovski kašelj (p-vrednosti <0,001 za vse).
- Obvezna cepljenja je podprlo 81,85 % zdravstvenih delavcev.

Vaccination coverage rates and attitudes
towards **mandatory vaccinations** among **healthcare personnel** in tertiary-care
hospitals in Greece. Maltezou HC, et al. Expert Rev Vaccines. 2022 Jun;21(6):853-859.

Finska – obvezno cepljenje proti gripi za ZD

- Precepljenost se je povečala z 59,5 na 99,6 %.
- Med anketiranci se je precepljenost ZD proti sezonski gripi povečala z 68,2 na 95,4 %.
- Novo politiko je podprlo 83,8 % zdravnikov in 49,4 % medicinskih sester.
- 12,7 % zdravnikov in 41,5 % medicinskih sester je novo pooblastilo ocenilo kot prisilno oziroma da omejuje njihovo samoodločanje.

Hämäläinen A, et al. Support among healthcare workers for the new mandatory seasonal influenza vaccination policy and its effects on vaccination coverage. Ann Med. 2021 Dec;53(1):384-390.

Zmanjšanje cepljenja proti gripi med covid-19 (Lymon et al. MMWR 2023)

TABLE 1. Pooled and facility-level influenza vaccination coverage among health care personnel in acute care hospitals, by influenza season, employee type, and urbanicity* — National Healthcare Safety Network, United States, 2017–18 through 2022–23 influenza seasons

Season/HCP type/Urbanicity	Pooled coverage			Vaccination coverage, %	Facility-level coverage, %, median (IQR)
	No. of facilities	No. of HCP	No. of HCP vaccinated		
Total	5,231	48,082,901	41,246,748	85.8	93.21 (76.00–98.87)
Influenza season					
Prepandemic period					
2017–18	4,735	8,661,994	7,678,088	88.6	94.12 (80.64–98.89)
2018–19	4,655	8,715,667	7,840,603	90.0	95.20 (84.16–99.10)
2019–20	2,908	5,167,211	4,684,995	90.7	95.47 (85.23–99.26)
Pandemic period					
2020–21	4,469	8,217,159	7,059,341	85.9	93.86 (77.76–99.38)
2021–22	4,602	8,530,075	6,856,292	80.4	89.48 (64.44–98.27)
2022–23	4,759	8,790,795	7,127,429	81.1	88.23 (65.12–97.48)
HCP type					
Employee	5,231	35,633,277	31,364,746	88.0	92.06 (80.49–97.07)
Licensed independent practitioner	5,231	6,935,148	5,033,055	72.6	87.75 (57.98–98.25)
Student trainee or volunteer	5,231	5,514,476	4,848,947	87.9	98.22 (86.36–100.00)
Urbanicity*					
Rural	1,883	5,342,766	4,597,676	86.1	93.75 (76.33–99.83)
Suburban	1,439	16,285,637	14,141,350	86.8	93.45 (77.08–98.73)
Urban	1,869	26,294,322	22,369,551	85.1	92.61 (75.00–98.44)

Abbreviation: HCP = health care personnel.

* Urbanicity categories are based on the National Center for Health Statistics' rural-urban classification scheme for counties. Urban areas include counties within metropolitan statistical areas of ≥ 1 million population, suburban areas include counties within metropolitan statistical areas of 50,000–999,999 population, and rural areas include counties outside of metropolitan statistical areas (including counties within and outside of micropolitan statistical areas). https://www.cdc.gov/nchs/data/data_access_files/NCHSUrbruralFileDocumentationInternet2.pdf

Razlogi za zmanjšanje precepljenosti

- Kombinacija dejavnikov je lahko vplivala na zmanjšanje obsega cepljenja proti gripi med zdravstvenimi delavci med pandemijo COVID-19.
- Podobno zmanjšanje cepljenja proti gripi, ki so ga opazili med zdravstvenimi delavci v drugih državah, so pripisali kampanjam cepljenja proti COVID-19, kar je povzročilo manjši poudarek na cepljenju proti gripi in cepilno utrujenost zaradi prejetja več cepiv proti COVID-19.
- Čeprav je sočasno dajanje cepiv proti covidu-19 in gripi varno in učinkovito, je posameznikovo obotavljanje glede prejemanja obeh cepiv hkrati lahko prispevalo k nižji pokritosti s cepivi proti gripi med pandemijo.
- V Združenih državah je CDC med pandemijo priporočal nošenje mask v celotni ustanovi, med sezonama gripe 2020–21 in 2021–22 pa so poročali o manj primerih gripe, hospitalizacijah in smrtih v primerjavi s prejšnjimi leti.
- Ti dejavniki so morda prispevali k mnenju, da je tveganje za okužbo z gripo na delovnem mestu manjše in da je cepljenje proti gripi manj pomembno kot v prejšnjih letih.

Lymon H, et al. Declines in Influenza Vaccination Coverage Among Health Care Personnel in Acute Care Hospitals During the COVID-19 Pandemic - United States, 2017-2023. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2023 Nov 10;72(45):1244-1247.

FLU MYTHS

VS.

FLU FACTS

MYTH

THE FLU SHOT
CAN GIVE ME
THE FLU

FACT

FLU VIRUSES USED
IN FLU SHOTS ARE
INACTIVATED, SO
THEY CANNOT CAUSE
INFECTION

FACT

GETTING THE FLU SHOT
PROVIDES BENEFITS
SUCH AS THE POTENTIAL
TO REDUCE ILLNESS AND
PREVENT TIME LOST
FROM WORK

For more flu myths
and facts, go to
www.cdc.gov/flu/keyfacts.htm
or www.cdc.gov/flu/about/ga/misconceptions.htm

FACT

IF YOU GET THE FLU
VACCINE, YOU ARE
ABOUT 60% LESS LIKELY
TO NEED TREATMENT
FOR THE FLU

MYTH

IT IS BETTER TO
GET THE FLU THAN TO
GET A FLU VACCINE

MYTH

VACCINES ARE
NOT PROVEN
TO PREVENT
THE FLU

MYTH

I SHOULD WAIT TO
GET VACCINATED SO
THAT I'M COVERED
THROUGH THE END
OF THE SEASON

FACT

PEOPLE SHOULD GET A
FLU SHOT AS SOON AS
THEY ARE AVAILABLE
BECAUSE IT TAKES ABOUT
TWO WEEKS FOR
ANTIBODIES TO DEVELOP



do more
feel better
live longer

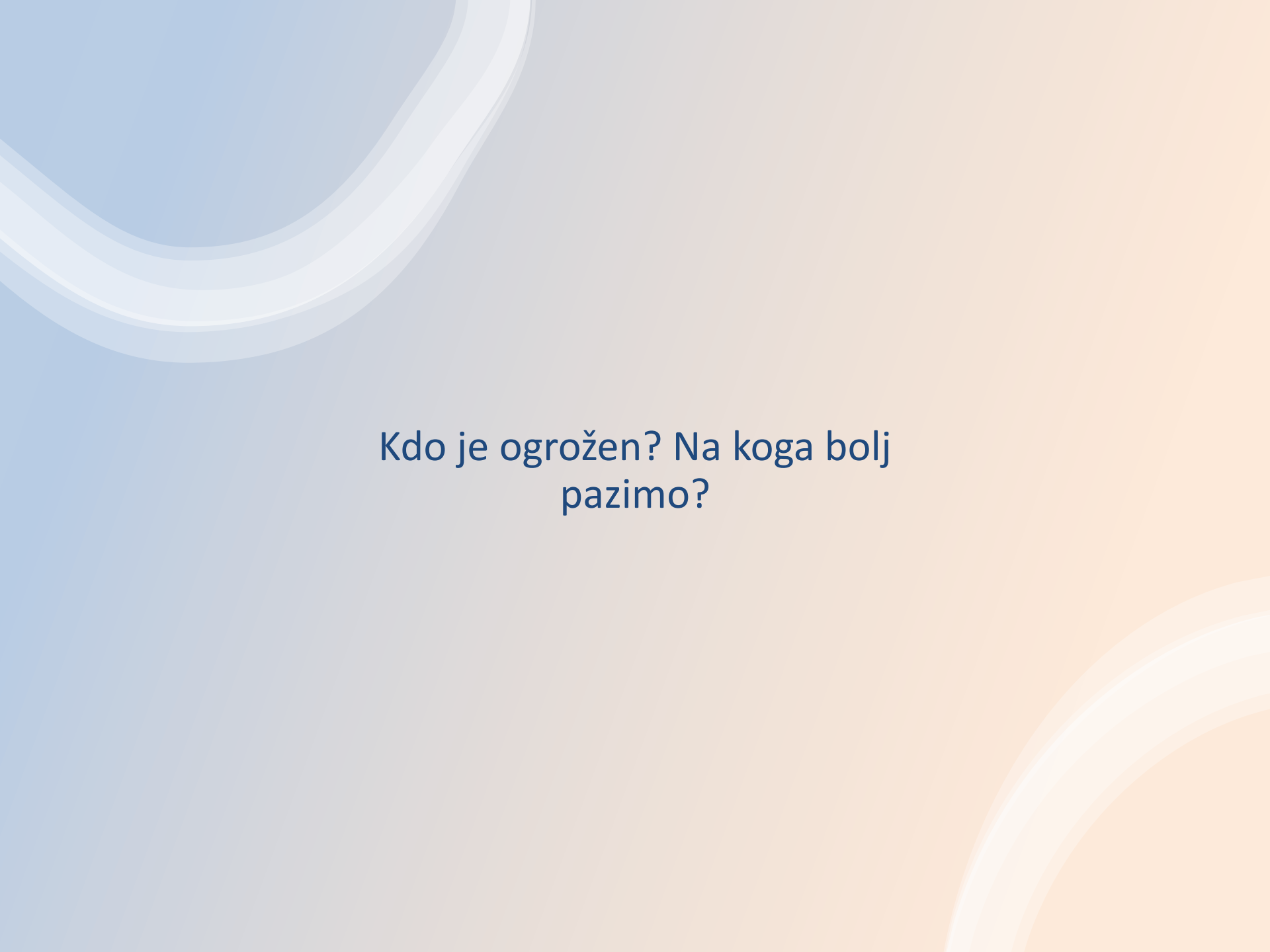


Cilji
delavnice

Covid-19 na
primarnem nivoju

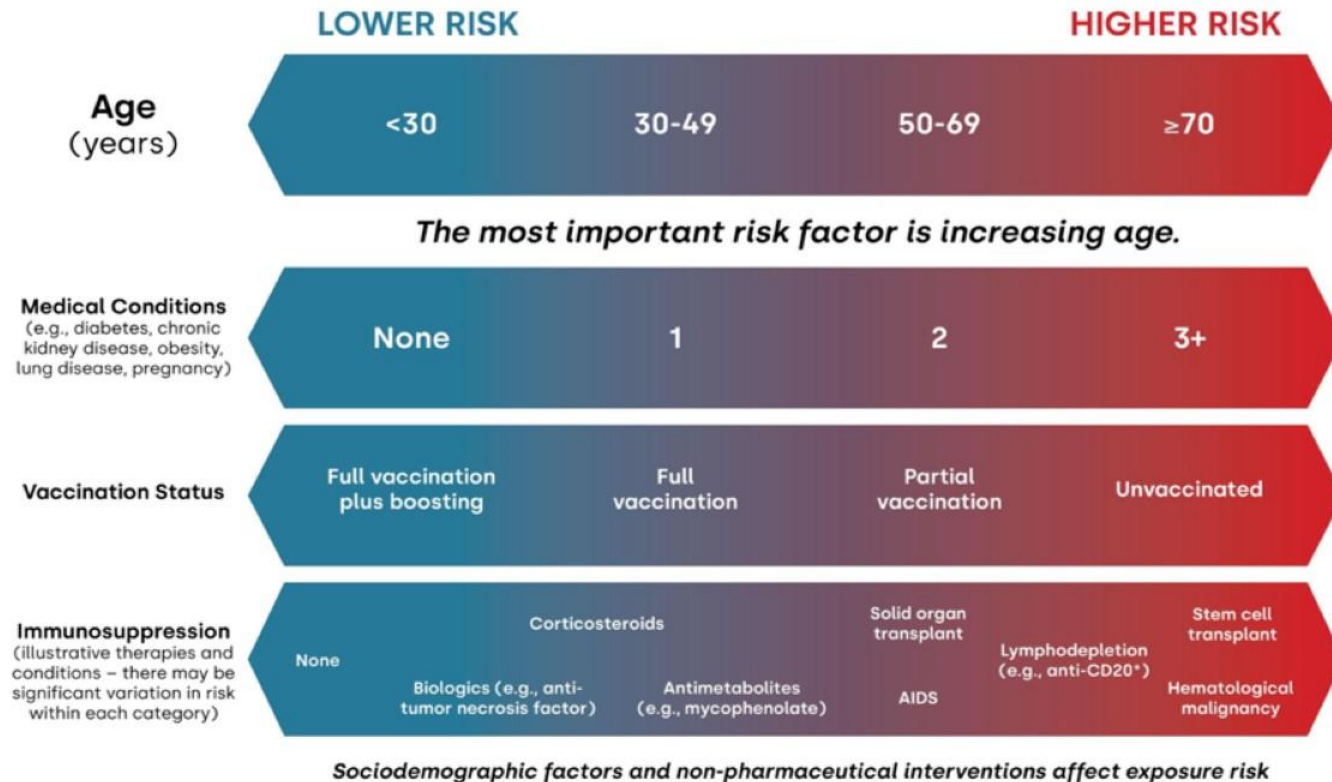
Dejavniki tveganja
za težak potek?

Zdravljenje?



Kdo je ogrožen? Na koga bolj
pazimo?

Risk Factors for Severe COVID-19 Disease



COVID-19 Real-Time Learning Network. Immunocompromised Populations. Accessed December 1, 2023. https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/Understanding-Risk-for-Severe-COVID-19/#/+0/publishedDate_na_dt/desc/; b. CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>;

DEJAVNIKI TVEGANJA ZA TEŽAK POTEK COVID-19 (CDC)

Starost ≥ 60 let

Indeks telesne mase (ITM) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$

Kronična ledvična bolezen

Rakave bolezni

Sladkorna bolezen

Kardiovaskularna bolezen

Arterijska hipertenzija

Kronična obstruktivna pljučna bolezen, zmerna do huda astma ali druge kronične respiratorne bolezni

Kajenje

Trenutno prejema imunosupresivno zdravljenje*

Okvara imunskega sistema *

Anemija srpastih celic

Medicinska tehnološka odvisnost, na primer traheotomija, gastrostomija ali predihavanje s pozitivnim tlakom (ki ni povezano s covid-19).

Najpomembnejši vzroki hude imunske motnje

Vzrok IM: pridobljena/iatrogena/povzročena z zdravili	Prirojena IM
PKMC (<24 mesecev)	Di Georgijev sindrom
GVHD	XLA
HIV okužba z $<200 \text{ CD}_4 / \text{mm}^3$	IFN
Indukcijska kemoterapija pri pediatrični levkemiji	IgE sy
Kemoterapija	CVID
Presaditev čvrstih organov	KGB
Določena imunosupresivna zdravila*	Wiscott-Aldrich sindrom

rituksimab in druga biološka zdravila, ki delujejo proti limfocitom B (anti-CD20, anti-CD38, anti-CD52, zaviralci proteasomov, CAR T-celično zdravljenje, usmerjeno proti antigenom na površini limfocitov B); antimetaboliti, alkilirajoča sredstva, metilprednizolon (ali ekvivalent) $\geq 16 \text{ mg} > 14 \text{ dni}$; diseminirani plazmocitom ali KLL na aktivnem zdravljenju oz. v primeru, da je od zaključka zdravljenja minilo manj kot 8 mesecev; v primeru dodatne imunske motnje tudi individualna presoja pri bolnikih, ki uporabljajo zaviralce $\text{TNF}\alpha$, zdravila, ki se uporabljajo pri presaditvi ali druga biološka zdravila, ki delujejo imunosupresivno ali imunomodulatorno.;

Dejavniki tveganja, povezani s težjim potekom (WHO living guideline)

- Starost več kot 60 let (tveganje s starostjo narašča).
- Osnovne bolezni (NCD): sladkorna bolezen, hipertenzija, srčna bolezen, kronična pljučna bolezen, cerebrovaskularna bolezen, demenca, duševne motnje, kronična ledvična bolezen, imunosupresija, debelost in rak.
- Pri nosečnicah ali pred kratkim noseče: ženske, starejše od 35 let, debele, s kroničnimi zdravstvenimi stanji ali motnjami, značilnimi za nosečnost (npr. gestacijski diabetes in preeklampsija/eklampsija).
- Kajenje.
- Necepljeni proti COVID-19.
- HIV.

Srednje tveganje za hud potek in hospitalizacijo (3%)

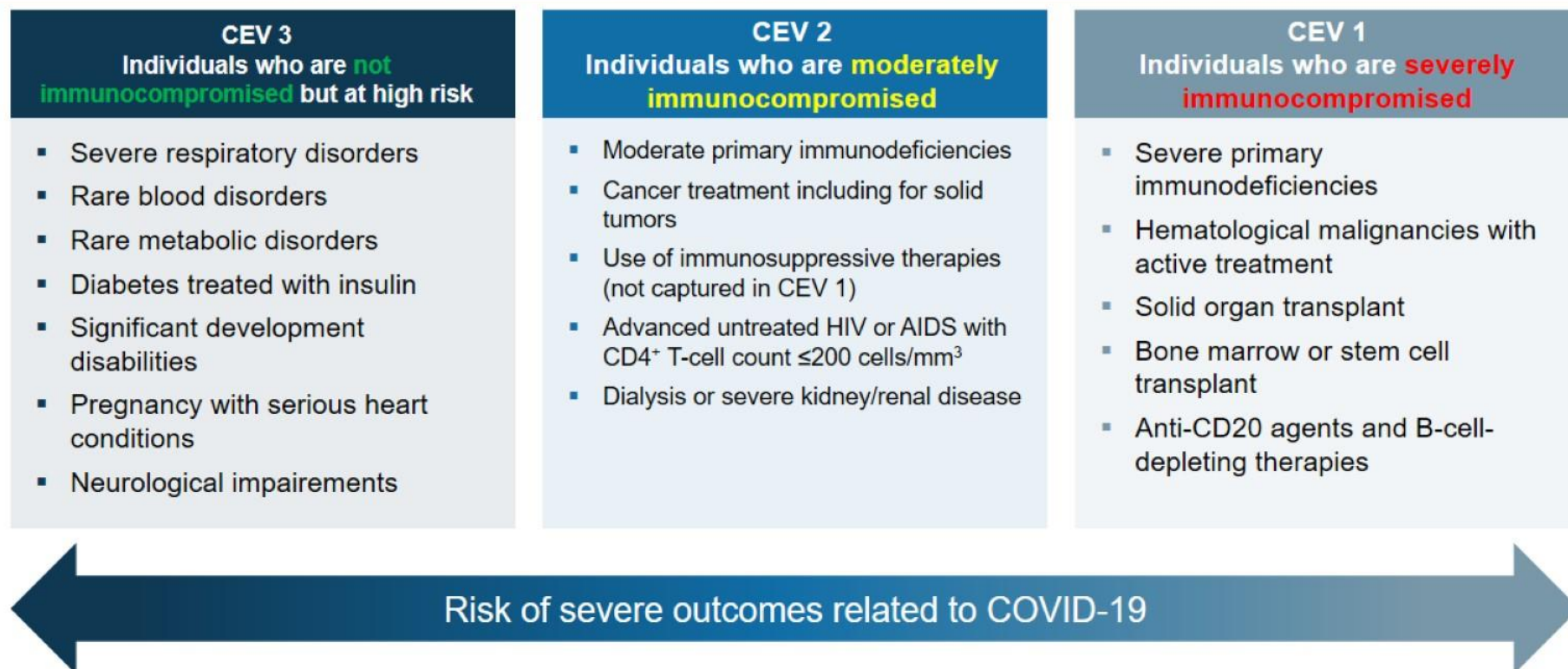
- > 65 let
- Debelost
- Sladkorna bolezen
- Kronične kardiopulmonalne bolezni
- Kronične bolezni jeter in ledvic
- Aktivna rakava bolezen
- Z invalidnostmi
- Komorbidnosti zaradi kroničnih bolezni

Najvišje tveganje za hud potek in hospitalizacijo (cca 6% bolnikov)

- Diagnoza sindroma imunske pomanjkljivosti;
- Presaditev čvrstih organov in imunosupresivno zdravljenje
- Avtoimune bolezni in imunosupresivno zdravljenje

COVID-19 Risk Continuum for the CEV IC Population

Magnitude of risk to vulnerable individuals is underestimated



CEV, clinically extremely vulnerable; IC immunocompromised.
Antinori A, Bausch-Jurken M. J Infect Dis. 2023 Aug 4;228(Suppl 1):S4-S12.

Zdravljenje v ambulanti?

AMBULANTNO ZDRAVLJENJE

Ambulantna obravnava bolnikov z akutnim covidom-19 mora vsebovati:

- Nasvet glede podporne terapije;
- Posvet glede uporabe specifične terapije pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hujši potek covid-19;
- Ukrepi za preprečevanja prenosa okužbe. Bolnike moramo opozoriti na pomen samoizolacije in nošenje maske v primeru nujnega obiska pri zdravniku;
- Nasvet bolniku, kdaj kontaktirati zdravstveno osebje in kdaj iskati zdravniško pomoč osebno.

Kadarkoli je le možno, je potrebno narediti triažo preko telefonskega pogovora med zdravnikom in bolnikom/svojci in sprejeti odločitev glede specifičnega zdravljenja.

Bolniki s težkim dihanjem, poslabšanjem temeljne bolezni in simptomatski bolniki z dejavniki tveganja za hujši potek potrebujejo pregled in ne samo posvet preko telefona.

Načrt obravnave mora temeljiti na vitalnih znakih, kliničnem pregledu, dejavnikih tveganja za hujši potek.

COVID-19 Guidelines

Use of Directly Acting Antivirals in Adults

Saye Khoo

		 WHO January 13, 2023	 NIH August 8, 2022	 NICE March 29, 2023	 AWMF September 12, 2022	 NCET March 27, 2023
Community	Standard risk	NM ^V r				
	High risk	NM ^V r	NM ^V r	NM ^V r	NM ^V r	NM ^V r
		RDV	RDV	RDV	RDV	RDV
		Mol ^A	Mol ^A	Mol ^A	Mol ^A	Mol ^A
				Sotrovimab	Sotrovimab	
Hospitalized	Hypoxia	RDV	RDV		RDV	RDV
	Critical, ventilated	RDV			RDV	RDV

SARS-CoV-2 test positive within specified window.
Symptomatic disease in adult patients.

**Strong for / A /
recommended**

**Conditional or weak for /
B or C / alternative**

**Conditional against /
weak against**

**Strong against /
not recommended**

*Avoid in children and pregnancy.

AWMF, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften; Mol, molnupiravir; NCET, National Clinical Evidence Taskforce; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NIH, National Institutes of Health; Pax, Paxlovid; RDV, remdesivir; WHO, World Health Organization.

NIH. Accessed September 21, 2023. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management-of-adults>

EPIC raziskava

- Nirmatrelvir je pokazal znatno učinkovitost pri necepljenih bolnikih z visokim tveganjem, okuženih z različico B.1.617.2 SARS-CoV-2.
- Podatki o učinkovitosti nirmatrelvirja pri preprečevanju hudih izidov koronavirusne bolezni 2019 (Covid-19) zaradi različice B.1.1.529 (omikron) so omejeni.

Sistematični pregled in meta-analiza

- V končno analizo je bilo vključenih skupaj 16 opazovalnih študij.
- Rezultati metaanalize so pokazali, da je nirmatrelvir-ritonavir v primerjavi s standardnim zdravljenjem brez protivirusnih zdravil zmanjšal tveganje smrti za 59 % (OR = 0,41; 95 % IZ: 0,35–0,52; zmerna zanesljivost dokazov).
- Poleg tega so opazili 53-odstotno zmanjšanje tveganja za sprejem v bolnišnico (OR = 0,47; 95-odstotni IZ: 0,36–0,60, z zelo nizko zanesljivostjo dokazov).
- Pri sestavljenem izidu hospitalizacije in/ali umrljivosti je prišlo do 56-odstotnega zmanjšanja tveganja (OR = 0,44; 95-odstotni IZ: 0,31–0,64, zmerna zanesljivost dokazov).

Souza KM, Carrasco G, Rojas-Cortés R, Michel Barbosa M, Bambirra EHF, Castro JL, Alvares-Teodoro J. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir for the treatment of patients with mild to moderate COVID-19 and at high risk of hospitalization: Systematic review and meta-analyses of observational studies. PLoS One. 2023 Oct 12;18(10):e0284006. doi: 10.1371/journal.pone.0284006. PMID: 37824507; PMCID: PMC10569636.

Nirmatrelvir in omicron

- Skupno 109.254 bolnikov je izpolnjevalo merila primernosti, od katerih jih je 3902 (4 %) med študijskim obdobjem prejelo nirmatrelvir. Med bolniki, starimi 65 let ali več, je bila stopnja hospitalizacije zaradi Covid-19 14,7 primera na 100.000 oseb-dni med zdravljenimi bolniki v primerjavi z 58,9 primera na 100.000 oseb-dni med nezdravljenimi bolniki (prilagojeno razmerje tveganja, 0,27; 95 % intervala zaupanja [CI], 0,15 do 0,49).
- Prilagojeno razmerje tveganja za smrt zaradi Covid-19 je bilo 0,21 (95 % IZ, 0,05 do 0,82).
- Med bolniki, starimi od 40 do 64 let, je bila stopnja hospitalizacije zaradi Covid-19 15,2 primera na 100.000 oseb-dni med zdravljenimi bolniki in 15,8 primera na 100.000 oseb-dni med nezdravljenimi bolniki (prilagojeno razmerje ogroženosti 0,74; 95-odstotni IZ) . , 0,35 do 1,58).

Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919. Epub 2022 Aug 24. PMID: 36001529; PMCID: PMC9454652.

CDC predlogi

- Ljudje, ki so imunsko oslabljeni in za katere se ne pričakuje, da bodo ustvarili ustrezen imunski odziv na cepljenje proti COVID-19 ali okužbo s SARS-CoV-2 zaradi svojih osnovnih bolezni, ne glede na status cepljenja
- Necepljeni posamezniki z največjim tveganjem za hudo bolezen (vsi, stari ≥ 75 let, ali vsi, stari ≥ 65 let, z dodatnimi dejavniki tveganja);
- Necepljeni posamezniki, ki niso vključeni v stopnjo 1, pri katerih obstaja tveganje za hudo bolezen (vsakdo, star ≥ 65 let ali vsi, stari < 65 let, s kliničnimi dejavniki tveganja)
- Cepljeni posamezniki, pri katerih obstaja tveganje za hudo bolezen (vsakdo, star ≥ 65 let, ali kdorkoli, star < 65 let, s klinični dejavniki tveganja)

Predlog strokovnega kolegija KIBVS

Nirmatrelvir priporočamo vsem bolnikom z najvišjim tveganjem (razen če gre za kontraindikacijo) in vsem bolnikom z zmernim tveganjem (> 65 let, debelost, sladkorna bolezen, kronične kardiopulmonalne bolezni, kronične bolezni jeter in ledvic, aktivna rakava bolezen, invalidnost, zlasti če je komorbidnosti več, bolnik pa ni cepljen.

Opredelitev sočasne bakterijske pljučnice pri bolnikih s covidom-19

Bakterijska okužba je:

dokazana	verjetna	možna
Klinični kriterij: telesna temperatura $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ali $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$ in Levkociti $>12.000/\text{ml}$ in rentgenska slika pljuč, sumljiva za bakterijsko pljučnico in potreba po kisiku in produktiven kašelj Mikrobiološki kriterij: Patogen, dokazan v kulturi vzorca iz dihal in/ali pnevmokokni antigen v urinu	Klinični kriteriji in izboljšanje 48 do 72 ur po začetku antibiotičnega zdravljenja	En klinični ali radiografski kriterij (ne potreba po kisiku)

PREDPISOVANJE ANTIBIOTIKOV PRI BOLNIKI S COVIDOM-19

Sočasna okužba

Izbira antibiotika naj bo prilagojena našim smernicam za zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice:

- Večinoma amoksisilin 500 mg/8 ur per os;
- Pri starejših z resnimi kroničnimi boleznimi amoksisilin s klavulansko kislino 1000 mg/12 ur per os;
- Fluorokinolonske in makrolidne antibiotike predpišemo le pri ljudeh, ki so preobčutljivi za betalaktamske antibiotike;
- Če je bolnik hospitaliziran in je potrebno parenteralno zdravljenje, naj bolnik prejme navedene antibiotike v parenteralni obliki.

Trajanje antibiotičnega zdravljenja je v večini primerov 5 dni.

PREDPISOVANJE ANTIBIOTIKOV PRI BOLNIKI S COVIDOM-19

Sekundarna bakterijska pljučnica

Diagnoza sekundarne bakterijske pljučnice pri bolnikih s covidom-19 in pljučnico je težavna zaradi pogosto nespecifičnih kliničnih, radioloških in laboratorijskih znakov. Diagnozo postavimo z oceno celotnega bolnikovega stanja.

Izbira antibiotika je odvisna od lokalne občutljivosti bakterij.

V Sloveniji v večini primerov svetujemo naslednje:

- Zgodnja sekundarna pljučnica: amoksisilin s klavulansko kislino 1,2 g/6–8 ur intravenozno (druga možnost levofloksacin 500 mg/12 ur per os ali intravenozno)
- Pozna sekundarna pljučnica (po 5 dneh): piperacilin s tazobaktamom 4,5 g/8 ur intravenozno (druge možnosti cefepim 2 g/8 ur intravenozno, meropenem 1 g/8 ur intravenozno).
- Pri izbiri antibiotika upoštevamo dosedanje antibiotično zdravljenje v zadnjih treh mesecih, kolonizacijo z odpornimi bakterijami, kronične bolezni (epidemiološke okoliščine)

Trajanje zdravljenja: od 5 do 8 dni, daljše zdravljenje v primeru slabega odgovora na zdravljenje.

INDIKACIJE ZA SPREJEM V BOLNIŠNICO

Indikacije za sprejem v bolnišnico zaradi covid-19 se ne razlikujejo od splošnih indikacij.

Ob trenutni epidemiološki situaciji (prevladovanje različice omikrona) večina bolnikov potrebuje sprejem v bolnišnico zaradi poslabšanja temeljne bolezni.

Obravnava nosečnice s covidom-19 je podobna kot pri nenosečih ženskah. Pogostejše jih vključimo v telemetrijo za spremljanje saturacije, ki naj bo pri nosečnicah >95 %.

MIKROBIOLOŠKO TESTIRANJE

Zlati standard v diagnostiki respiratornih virusov je vzorec, odvzet iz zgornjih dihal, s pomočjo krtačastega brisa.

Najbolj razširjena diagnostična molekularna metoda je PCR, s katerimi lahko dokazujemo viruse influence, RSV in SARS-CoV-2 (tudi večji nabor). Občutljivost je po rezultatih meta-analize 29 raziskav 96,2 % (95 % IZ, 91,0–98,4 %) in specifičnost 98,1% (95 % IZ, 95,9–99,2 %).

Hitri antigenski testi (HAT) so manj občutljivi, zlasti za influenco B (66%) in RSV (83%)

Če že testiramo – naredimo t.i. trojček (gripa, covid, RSV) – s tem zmanjšamo potrebo po izolaciji pri negativnih, potrebo po antibiotikih (pri pozitivnih) in ustrezno indicirano protivirusno zdravljenje.

Zaključki

Respiratorni virusi so stalnica v hladnem delu leta.

Epidemiologija se lahko spreminja, vendar ostajajo med pomembnimi RSV, gripa in SARS-CoV-2.

Dejavniki tveganja za težak potek so med posameznimi vrstami podobni in jih je dobro poznati, da ocenimo ogroženost bolnika in mu tako lahko predlagamo, kako naj se najbolj učinkovito obrani pred okužbo.

Imunost ni trajna, zato so epidemije možne vsako zimo.