

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;



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

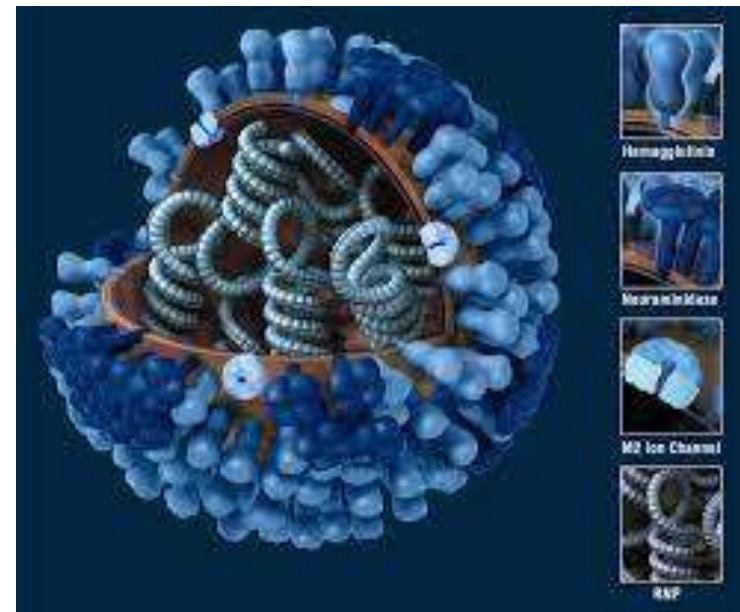
Virus influenza

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.



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

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).

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.

PRIČAKOVANI ZAPLETI

Pljučnica

- Virusna
- Bakterijska
- Mešana

Poslabšanje kronične bolezni

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

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

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.

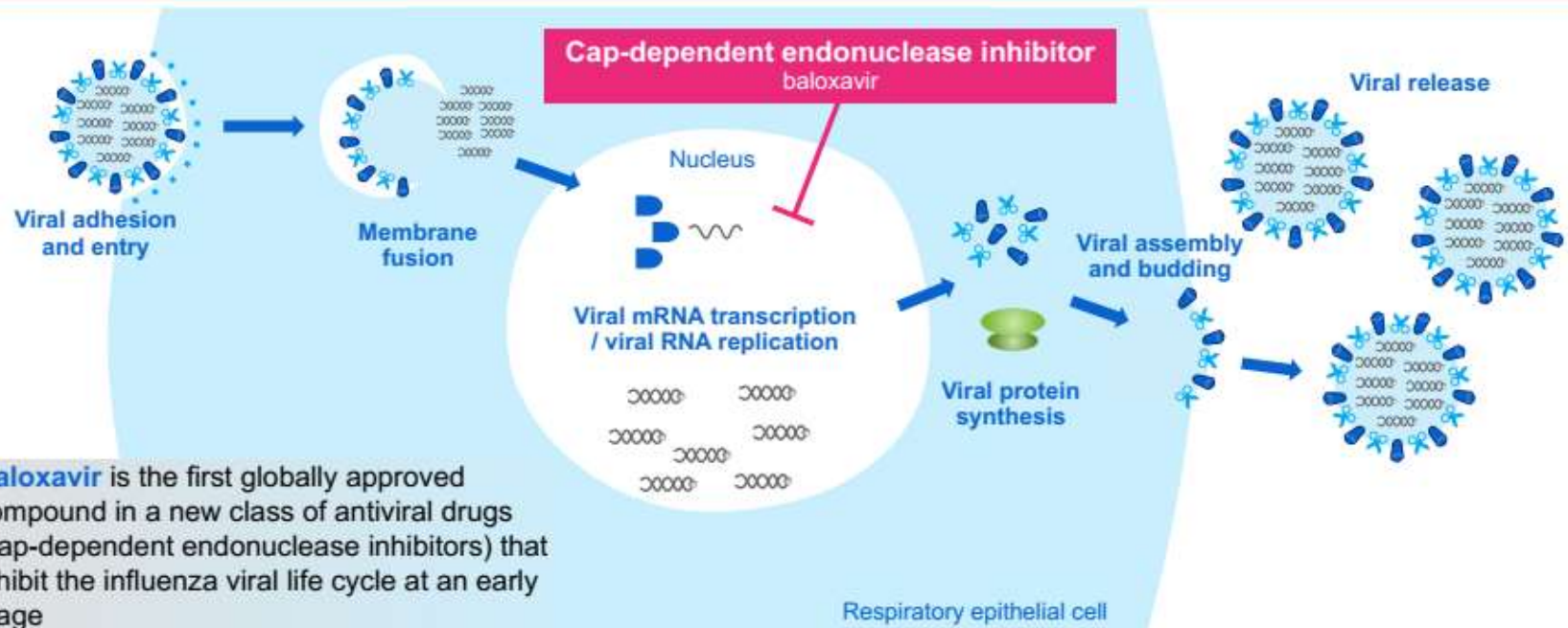
Terapevtski odmerek : 2x 75 mg 5 dni

Profilaktični 1x 75 mg 10 dni

Mehanizem delovanja

Marboksilbaloksavirat je predzdravilo; predzdravilo se s hidrolizo pretvori v baloksavir, aktivno obliko, ki deluje proti gripi. Baloksavir deluje na od cap odvisno endonukleazo (CEN – *cap-dependent endonuclease*). To je za virus gripe specifičen encim v podenoti PA (*polymerase acidic*) virusnega RNK polimeraznega kompleksa, zato baloksavir zavre prepisovanje virusnega genoma in s tem replikacijo virusa gripe.

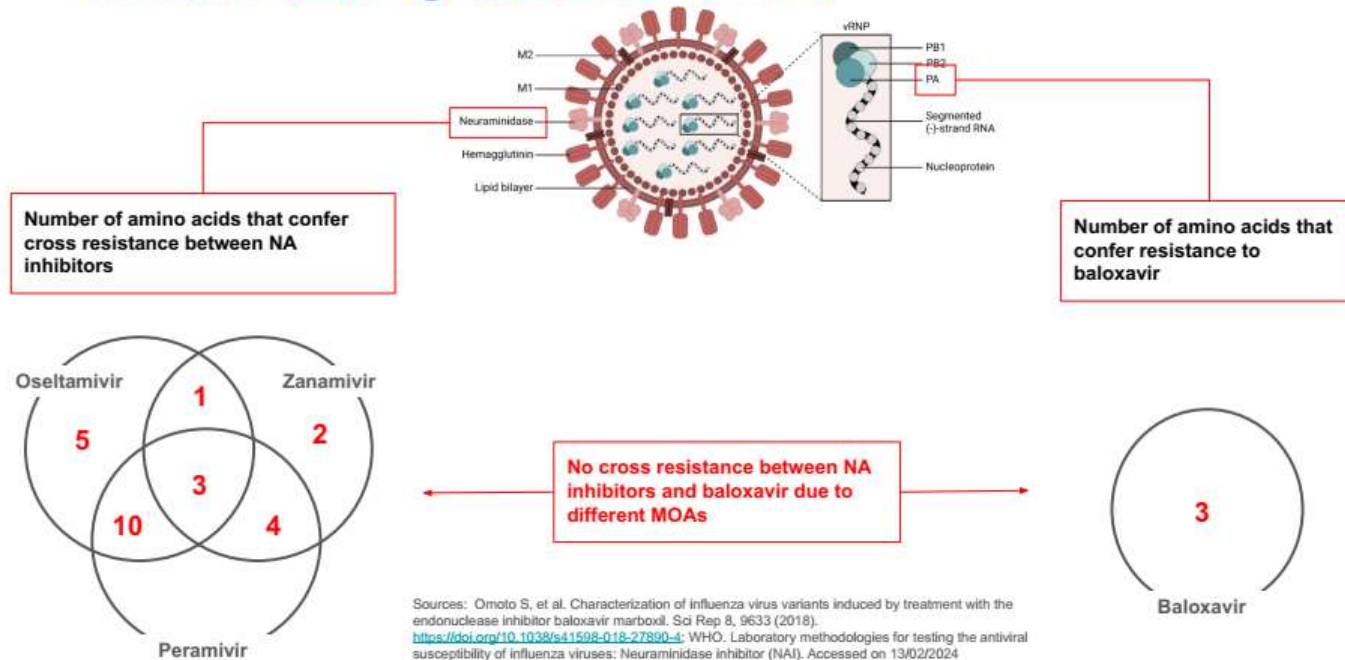
Baloxavir is the first widely available drug in a new class of antiviral treatment options for influenza



An animation showing the MoA of baloxavir is available here:
<https://player.vimeo.com/video/515308971?h=ab163e438c>

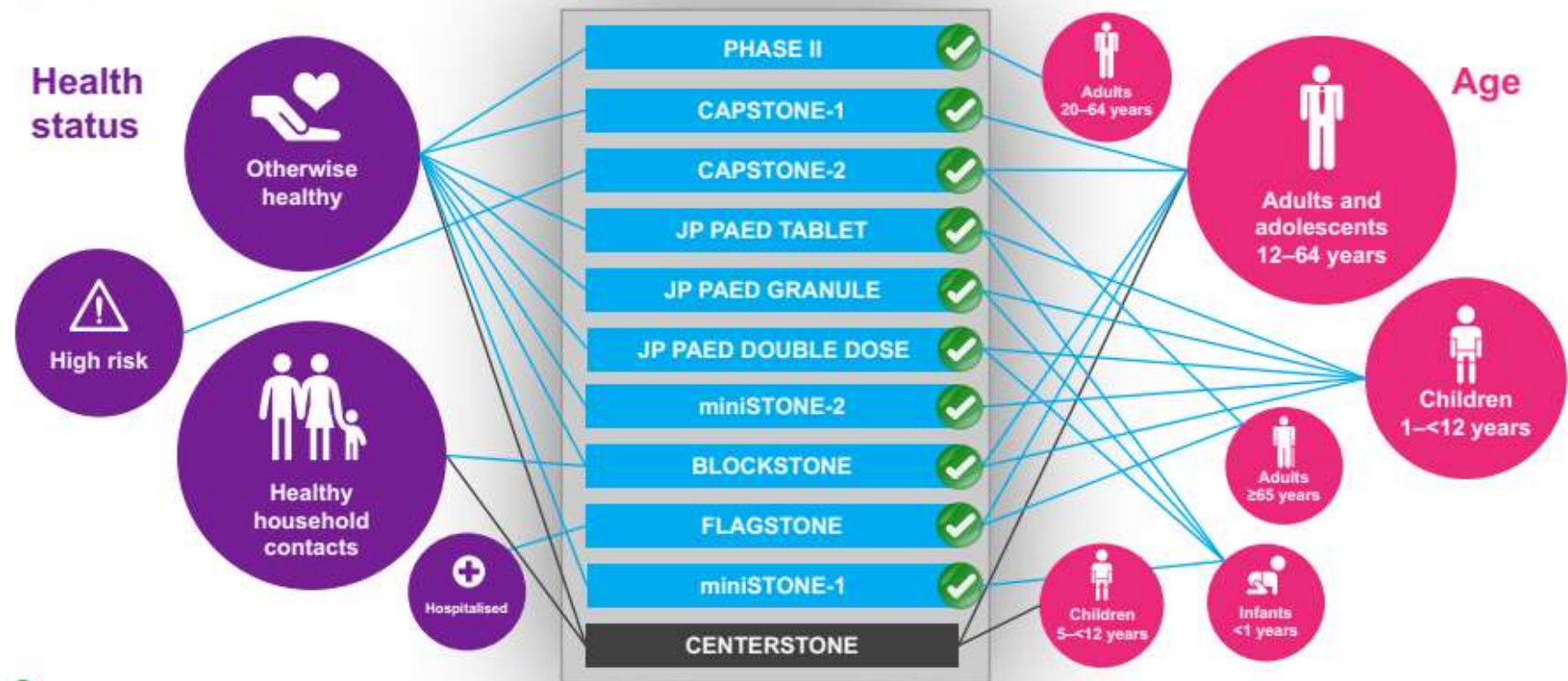
Davis. Virology J 2014; Einfeld. Nat Rev Microbiol 2015; Holmes. Clin Microbiol Rev 2021
von Itzstein. Nat Rev Drug Discov 2007; Noshi. Antiviral Res 2018

Baloxavir has a unique target that is not affected by mutations causing resistance to NAIs



Sources: Omoto S, et al. Characterization of Influenza virus variants induced by treatment with the endonuclease inhibitor baloxavir marboxil. Sci Rep 8, 9633 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27890-4> WHO. Laboratory methodologies for testing the antiviral susceptibility of influenza viruses: Neuraminidase inhibitor (NAI). Accessed on 13/02/2024

Baloxavir has been investigated across multiple patient populations



✓ = completed study

Baker. *Pediatr Infect Dis J* 2020; Hayden. *N Engl J Med* 2018; Hirotsu. *Clin Infect Dis* 2020; Ikematsu. *N Engl J Med* 2020; Ison. *Lancet Infect Dis* 2020; Kumar. *Lancet Infect Dis* 2022; Kuhlbusch. *OPTIONS X* 2019; [NCT03653364](#) (miniSTONE-1) [NCT03969212](#) (CENTERSTONE) Sonoyama. *J Infect Chemother* 2021; Yokoyama. *Pediatr Infect Dis J* 2020

Odpornost virusa gripe na baloksavir

Odpornost na baloksavir, ki je nastala med zdravljenjem, so opazili pri do 11 % preiskovancev s povečano pogostnostjo pri mlajših osebah in pri okužbah z IAV, zlasti pri podtipu H3N2;

Odpornost na baloksavir se je redkeje pojavila pri okužbah z IBV

Odpornost na baloksavir najpogosteje povzročijo substitucije ohranjenega izolevcina na položaju PA 38 .

Poročali so, da IAV in IBV, ki vsebujejo te substitucije, povzročijo 3- do 116-krat zmanjšanje občutljivosti za baloksavir v celični kulturi.

Hickerson BT, Petrovskaya SN, Dickensheets H, Donnelly RP, Ince WL, Ilyushina NA. Impact of Baloxavir Resistance-Associated Substitutions on Influenza Virus Growth and Drug Susceptibility. J Virol. 2023 Jul 27;97(7):e0015423.

Potencialna vloga baloksavirja v nacionalnih protivirusnih pandemskih zalogah

Drugačen način delovanja kot oseltamivir, kar poveča izbiro zdravljenja;

Enkratni odmerek;

Deluje na svinjsko gripo, aviarno influenco in viruse, odporne na oseltamivir;

Klinično pomembna korist pri bolnikih z visokim tveganjem;

Dokazana korist, če je uporabljen profilakso prenosov v družinskem okolju;

1. Ison, M.G. et al.; 2020. Early treatment with baloxavir marboxil in high-risk adolescent and adult outpatients with uncomplicated influenza (CAPSTONE-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases*. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526195/>; 2. Hayden, F. G., et al.; 2018. Baloxavir Marboxil for Uncomplicated Influenza in Adults and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 6:379(10):913-923. Available at: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716197?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20www.ncbi.nlm.nih.gov; 3. Baloxavir Product Information. 4. Mishin, V.P. et al.; 2019. Susceptibility of Influenza A, B, C, and D Viruses to Baloxavir Emerging Infectious Diseases. 25(10): 1969–1972. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6759234/>; 4. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al.; 2020. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *New England Journal of Medicine*. 383(4):309-320. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32640124/>; 6. Roche data on file

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.

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)

Realno stanje.....

Influenza vaccine coverage among HCPs across Europe

Influenza vaccination coverage rates among HCPs in 10 EU/EEA countries during the 2018/2019 to 2020/2021 influenza seasons

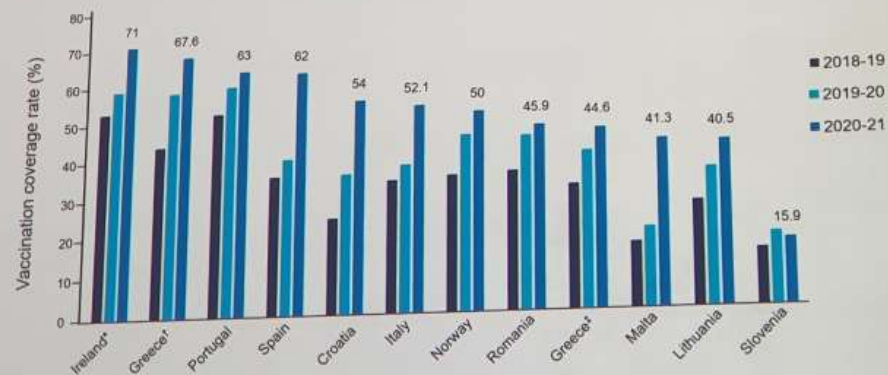


Figure reproduced from European Centre for Disease Prevention and Control, 2023 (accessed April 2024).

*HCPs from public in-patient hospitals; †HCPs in out-patient healthcare settings; ‡HCPs in in-patient healthcare settings.

EEA, European Economic Area; EU, European Union; HCP, healthcare professional.

European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-recommendations-and-coverage-rates-eu-eea-member> (accessed April 2024).

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;

COVID - 19
Kdo je ogrožen? Na koga bolj
pazimo?

Virus SARS-CoV-2

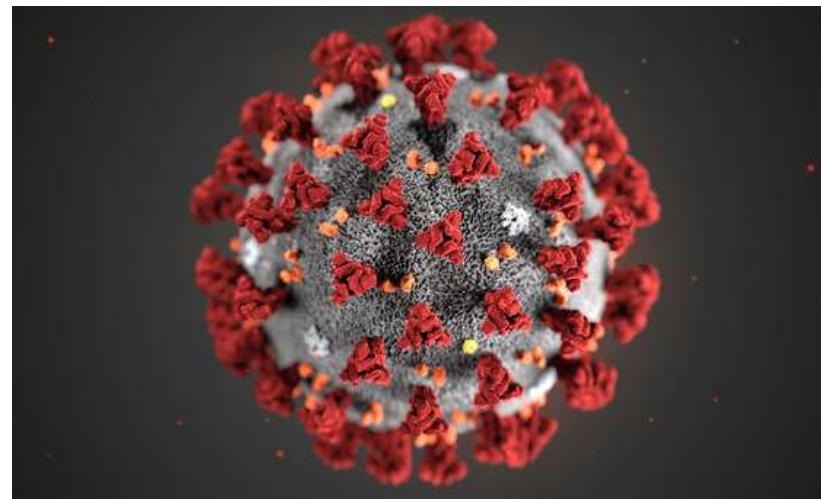
SARS-CoV-2 je enovijačni RNK virus, genetsko zelo blizu koronavirusom netopirjev.

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.



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

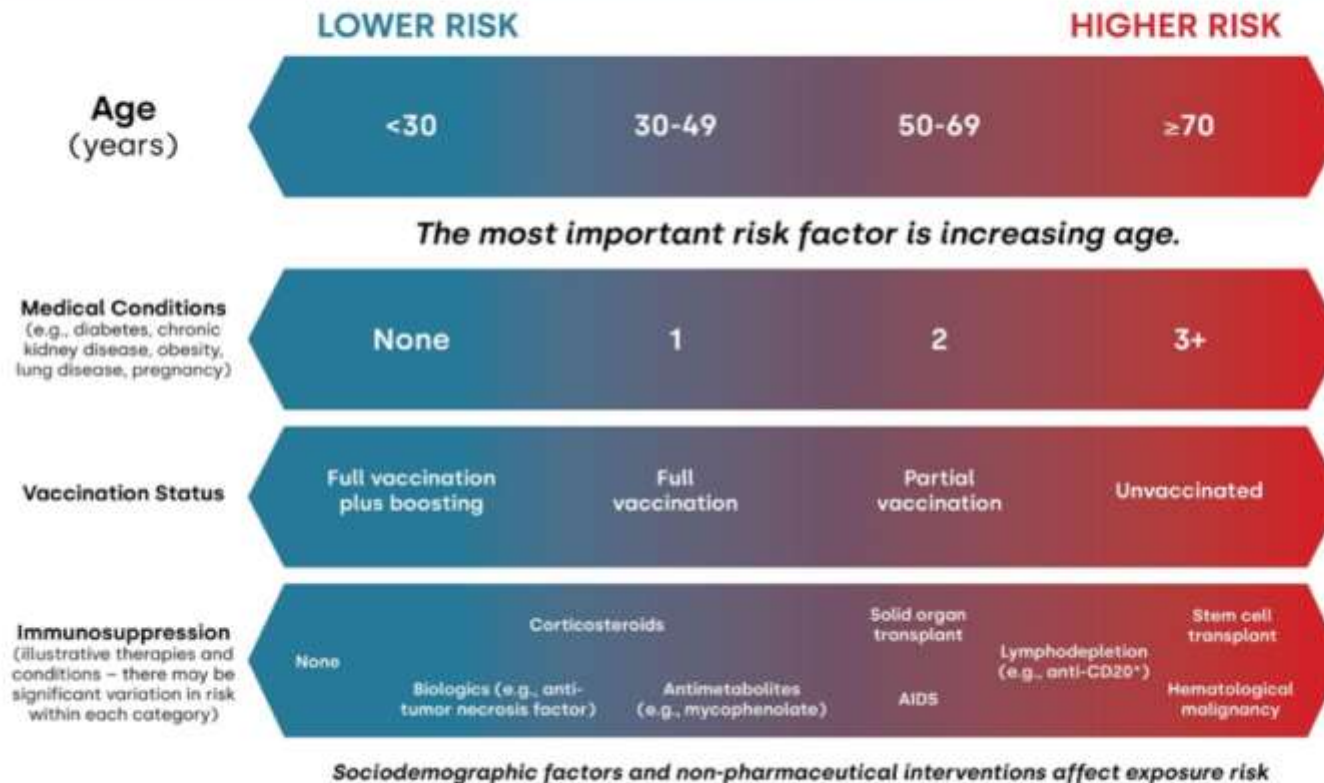
PEOPLE SHOULD GET A
FLU SHOT AS SOON AS
THEY ARE AVAILABLE
BECAUSE IT TAKES ABOUT
TWO WEEKS FOR
ANTIBODIES TO
DEVELOP



do more
feel better
live longer



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, 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

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).

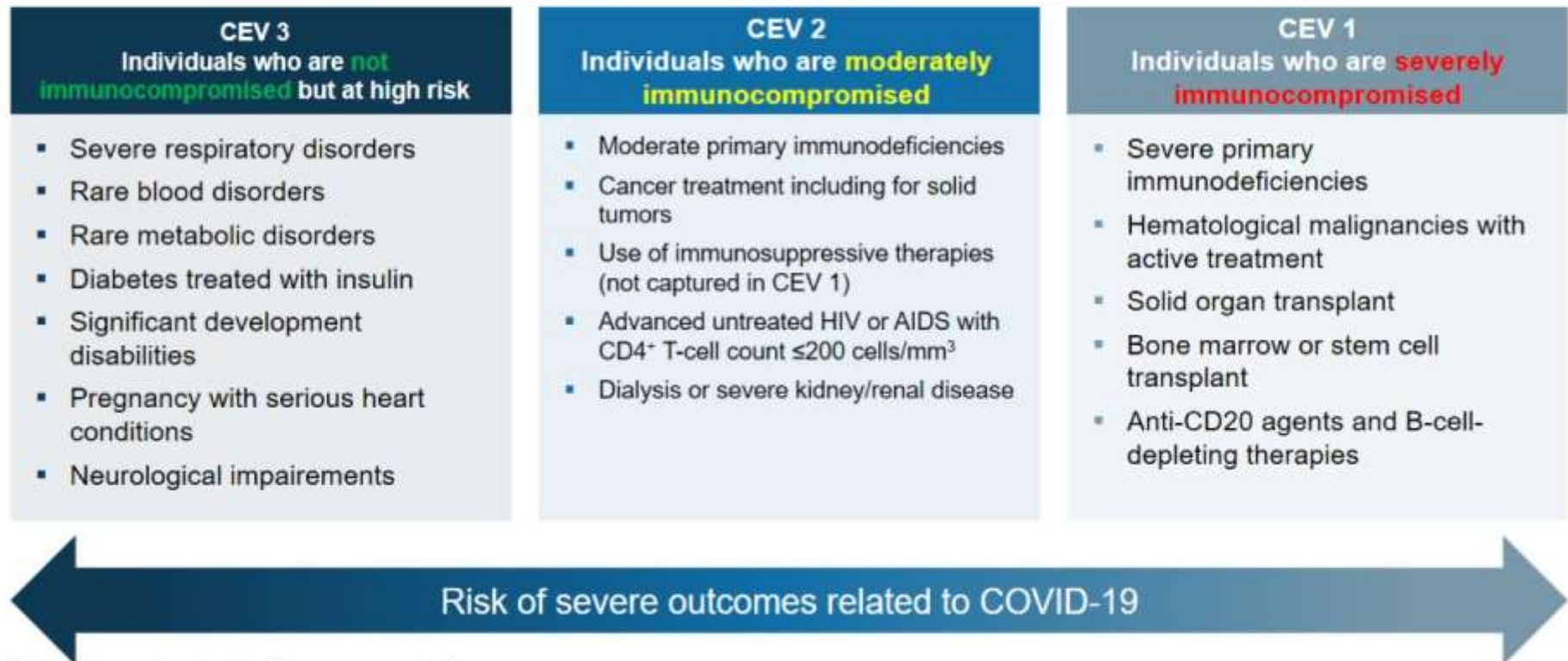
Najpomembnejši vzroki hude imunske motnje

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.;

COVID-19 Risk Continuum for the CEV IC Population

Magnitude of risk to vulnerable individuals is underestimated



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.

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.

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.

Meta-analiza

- trajen zaščitni učinek NR na izide hudih bolezni pri cepljenih populacijah s kroženjem omikrona in potrjuje rezultate predhodnih raziskav
- absolutne razlike v tveganju zaradi dajanja NR verjetno veliko manjše, kot so sprva poročali v preskušanju raziskavi EPIC-H , saj so se splošna tveganja hospitalizacije in smrti zaradi SARS-CoV-2 opazno zmanjšala zaradi manj virulentne različice (Omicron), razširjene pokritosti s cepljenjem (kar sicer za Slovenijo ne velja) in imunosti zaradi predhodnih okužbi.
- To zmanjšanje izhodiščnega tveganja pomeni bistveno višje vrednosti NNT; viden je širok potencialni razpon NNT, odvisno od osnovnega tveganja, ki je verjetno funkcija osnovne populacije bolnikov, predhodnih okužb in pokritosti s cepljenjem.
- Odvisno od nastavitve in omejitev pri uporabi NR bo NNT višji (npr. z visokim obsegom cepljenja in univerzalno uporabo za vse bolnike z visokim tveganjem) ali nižji (npr. ko je uporaba omejena samo na tiste bolnike z zelo visokim tveganjem).
- Te pomisleke je treba upoštevati pri odločanju o nadaljnji politiki predpisovanja in povračila stroškov zdravila NR.

Ombelet S, Castanares-Zapatero D, Desimpel F, et al. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir on severe outcomes of COVID-19 in the era of vaccination and Omicron: An updated meta-analysis. J Med Virol. 2024 Feb;96(2):e29434.

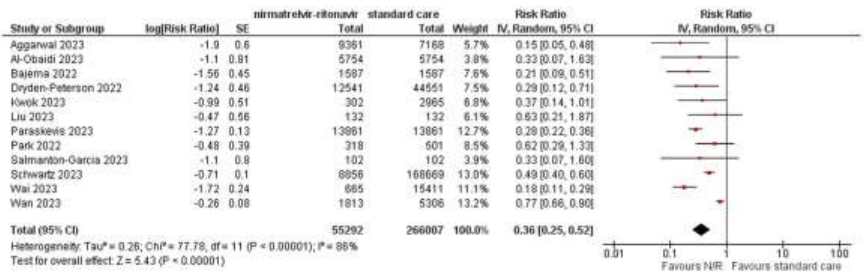


FIGURE 2 Forest plot showing the effect of nirmatrelvir-ritonavir on mortality.

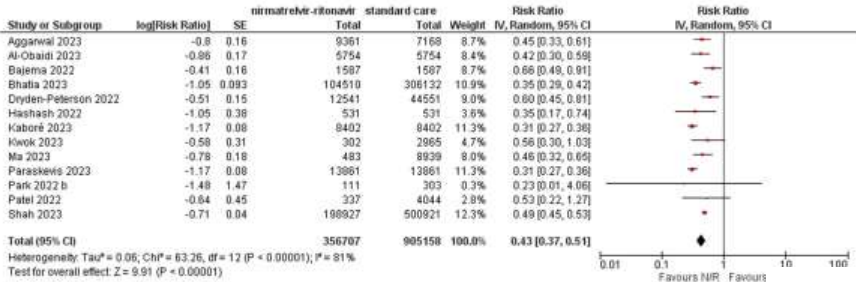


FIGURE 3 Forest plot showing the effect of nirmatrelvir-ritonavir on hospitalization.

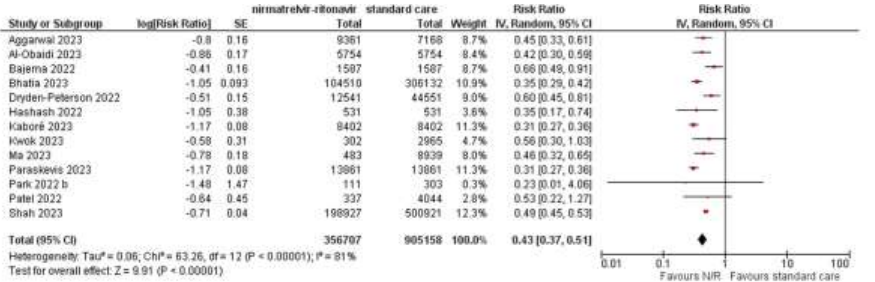


FIGURE 3 Forest plot showing the effect of nirmatrelvir-ritonavir on hospitalization.

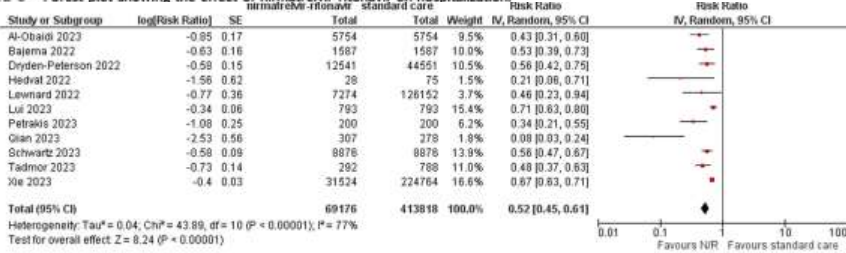


FIGURE 4 Forest plot showing the effect of nirmatrelvir-ritonavir on composite outcome of hospitalization or death.

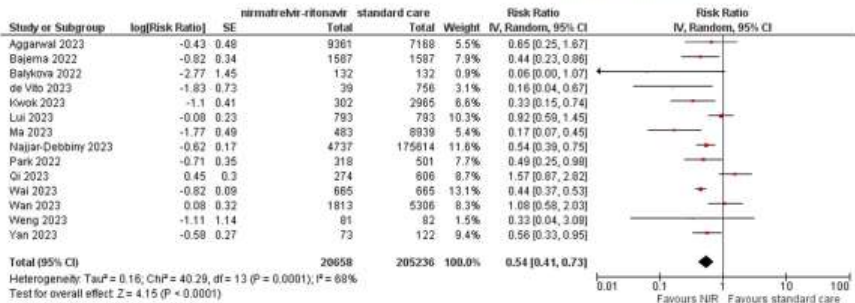


FIGURE 5 Forest plot showing the effect of nirmatrelvir-ritonavir on progression to severe disease.

Ombelet S, et al.

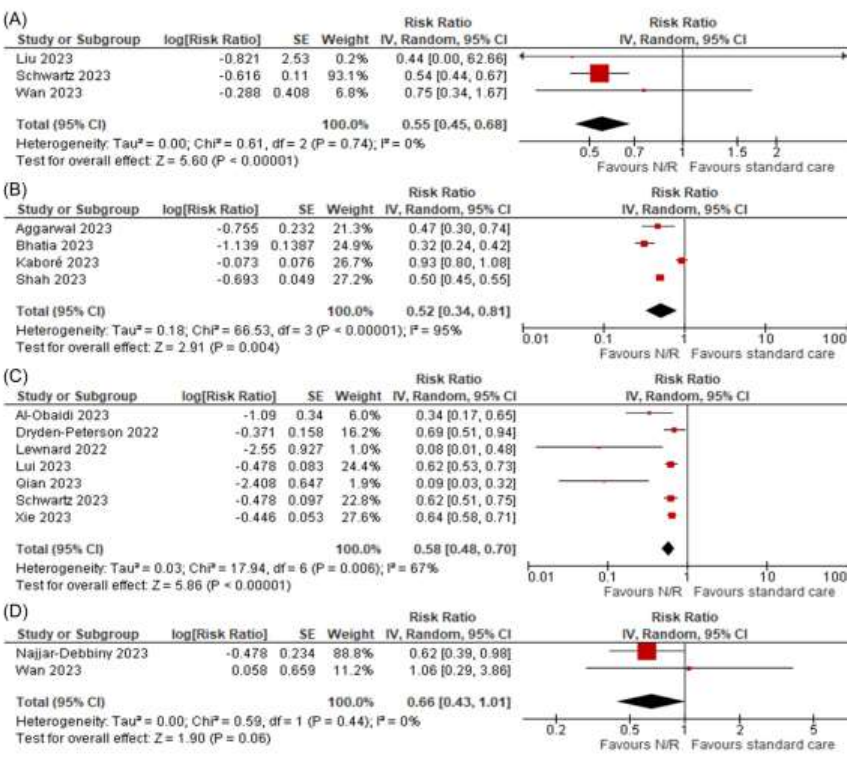


FIGURE 6 Forest plots showing effect of nirmatrelvir-ritonavir (NR) in fully vaccinated patients on mortality (A); hospitalization (B); hospitalization or death (C); and progression to severe disease (D).

Zdravljenje v ambulantni?

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 RDV Mol ^A	NM ^V r RDV Mol ^A	NM ^V r RDV Mol ^A Sotrovimab	NM ^V r RDV Mol ^A Sotrovimab	NM ^V r RDV Mol ^A
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>

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.

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.

Opredelitev sočasne bakterijske pljučnice pri bolnikih s covidom-19

Bakterijska okužba je:

dokazana	verjetna	možna
Klinični kriterij: telesna temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ali $<36^{\circ}\text{C}$ 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 %.

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.