

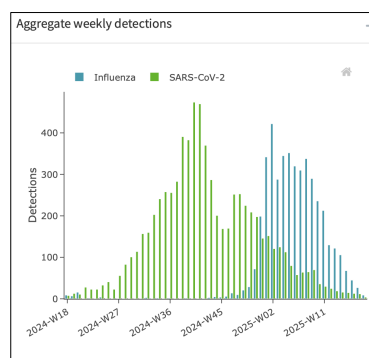
Gripa in covid-19: kdaj bolnik potrebuje antibiotik?

Blaž Pečavar
Klinika za infekcijske bolezni in vročinska
stanja, UKCL

1

Osnove

- Gripa in covid-19 sta virusni bolezni, ki ju povzročajo virusi influence in SARS-CoV-2
- Sezonsko pojavljanje
- Antibiotiki niso učinkoviti pri virusnih boleznih kot sta gripa in covid-19
- Učinkovine z delovanjem na viruse influence: oseltamivir, baloksavir, zanamivir
- Učinkovine z delovanjem na SARS-CoV-2: nirmatelvir, remdesivir, molnupiravir
- Prekomerna uporaba antibiotikov pri virusnih boleznih lahko vodi v protimikrobno odpornost. Bistvenega pomena je skrbno ravnanje z antibiotiki.
- Antibiotično zdravljenje je indicirano, kadar je diagnosticirana sočasna ali sekundarna bakterijska okužba ali obstaja močan sum nanjo



Maj 2024-april 2025
Vir: ERVISS, European Respiratory Virus Surveillance
Summary, ECDC

2

Sočasne in sekundarne bakterijske okužbe

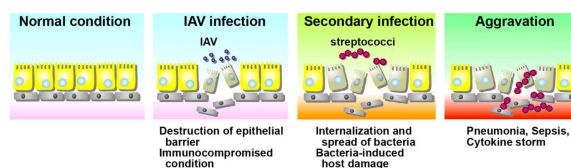
- Sočasna okužba = angl. coinfection = okužba, ki se pojavi sočasno s prvo okužbo
- Sekundarna okužba = angl. superinfection = okužba, ki sledi predhodni okužbi
- Vpliv sočasnih/sekundarnih bakterijskih okužb dihal
 - Virusne okužbe predisponirajo osebo za sekundarne bakterijske okužbe, ki imajo pogosto težji potek
 - Močno vplivajo na obolevnost in umrljivost
 - Največje tveganje je pri otrocih mlajših od enega leta, starejših od 65 let, nosečnicah in osebah vseh starosti s pridruženimi boleznimi (bolezni dihal, bolezni obtočil, okvara imunskega sistema, itd.)
 - Med pandemijo influence A H1N1 leta 2009 so bile sekundarne bakterijske okužbe razlog za 29-55% vseh smrti
- Pogostost sočasnih/sekundarnih bakterijskih okužb
 - 5,3% sočasnih in 18,4% sekundarnih (različne virusne okužbe dihal; 2019-2021)
 - 6,9% sočasnih/sekundarnih (Covid-19; 2020-2023)
 - 0,48% vsi, SARS-CoV-2 0,3%, influenza A 3,9%, influenza B 4,7%, RSV 3,4% sočasnih/sekundarnih
 - 23% sekundarnih (gripa; 2008-2010)

Viri: Manohar P, et al. Front Med. 2020 Aug 5;7:420. Okahashi N, et al. Microbiol Immunol. 2022 Jun;66(6):253–63. Bakaletz LO. Curr Opin Microbiol. 2017 Feb;35:30–5. Helmed KH, et al. Ther ADV Respir Dis. 2020. 14: 1-10.

3

Bakterijske okužbe ob/po virusni okužbi - mikro

Mehanizmi in procesi, ki privedejo do sekundarnih bakterijskih okužb so kompleksni in odvisni od interakcije med virusi, bakterijami in imunskim sistemom.



Virusna okužba okvari epitelne celice

Okvara epitelija dihal, indukcija hiperplazije, izguba celic, izpostavitve bazalne membrane, zmanjšana frekvenca utripanja cilij, okvara

Zmanjšana frekvenca ciliarnih utripov, prekinitev mukociliarnega klirensa, spremenjen tok sluzi

Virusna okužba povzroči disregulacijo imunskega sistema

Povečana razpoložljivost receptorjev omogoča večjo adherenco

Motena aktivacija, migracija in delovanje antigen predstavitevni celic

Motnje v delovanju fagocitov

Nenormalno izražanje protimikrobnih peptidov

Indukcija interferona tipa I spremeni fenotip imunskega odziva

Povečana proizvodnja vnetnih mediatorjev

Virusna okužba povzroči spremembe v normalni bakterijski mikrobioti

Sproščanje bakterij iz biofilmov

Virusna disregulacija prehranske imunosti

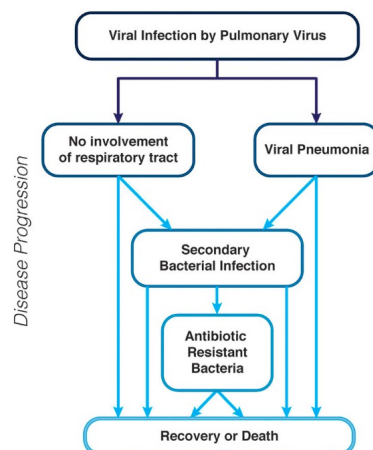
Sprememba mikrobioma s povečanjem števila patogenov, povezanih s sekundarnimi okužbami

Viri: Manna S, et al. J Infect Public Health. 2020 Oct;13(10):1397–404. Bakaletz LO. Curr Opin Microbiol. 2017 Feb;35:30–5. Okahashi N, et al. Microbiol Immunol. 2022 Jun;66(6):253–63.

4

Bakterijske okužbe ob/po virusni okužbi - makro

- Pljučnica
- Vnetje srednjega ušesa
- Vnetje obnosnih votlin
- Meningitis
- Traheobronhitis
- Sepsa
- ...



Vir: Manohar P, et al. Front Med. 2020 Aug 5;7:420.

5

Povzročitelji

- Povzročitelji izvirajo in bolnika ali njegovega okolja
 - Domače okolje
 - Bolnišnično okolje (VOB, uporaba širokospektralnih antibiotikov, itd.)
- Najpogostejši povzročitelji
 - Različne raziskave različno opredelijo najpogostejše povzročitelje
 - *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*
 - Ne pozabimo na glive (*Aspergillus* spp.)

Viri: Okahashi N, et al. Microbiol Immunol. 2022 Jun;66(6):253–63. Manohar P, et al. Front Med. 2020 Aug 5;7:420. Wang D, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Apr;11(4):a038620.

6

Povzročitelji

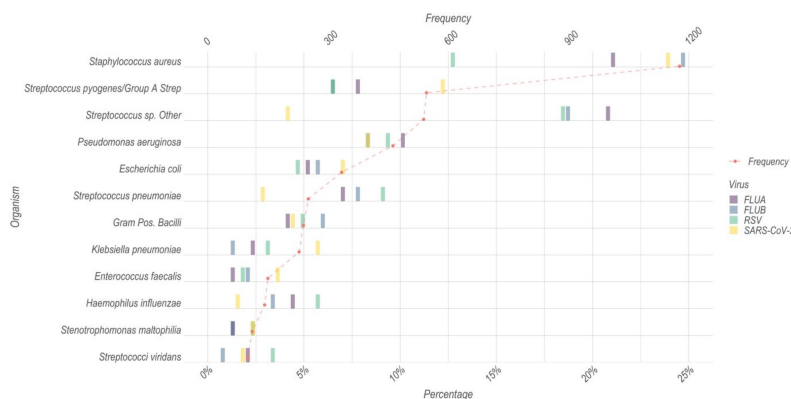


Figure 2. Distribution of organisms causing concurrent microbial infections among patients with respiratory viral infections. The red line indicates the overall frequency of individual organisms, while the colored bars specify the percentage of organisms among all those associated with each concomitant viral infection. Organisms depicted in the figure exhibit a minimum overall frequency >90. For values shown as a range, the median was used for visualization. Details have been listed in [Supplementary Table 3](#). Abbreviations: FLUA, influenza A; FLUB, influenza B; RSV, respiratory syncytial virus.

Viri: Okahashi N, et al. Microbiol Immunol. 2022 Jun;66(6):253–63. Manohar P, et al. Front Med. 2020 Aug 5;7:420. Wang D, et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2021 Apr;11(4):a038620.

7

Doma pridobljena pljučnica (DPP)

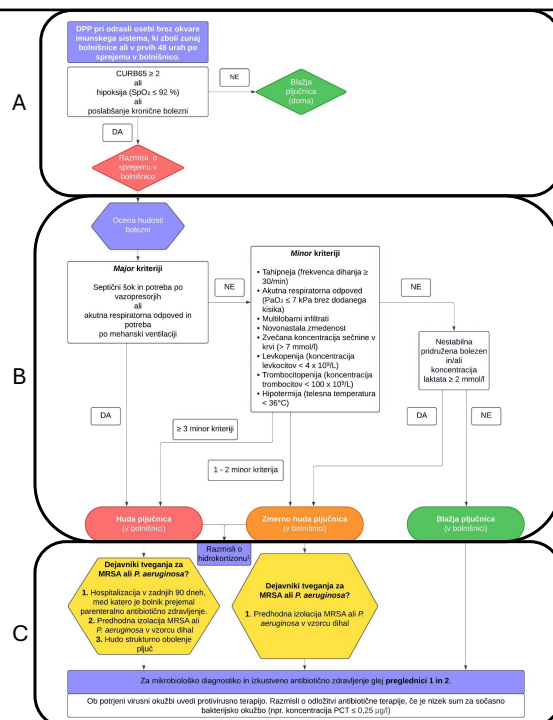
- 20% hospitaliziranih, ki prejmejo antibiotično zdravljenje, ima neželene učinke
- 1 dan antibiotičnega zdravljenja zveča tveganje za pridobitev VOB za 7%
- Priporočajo upoštevanje hudosti bolezni
- Pri odraslih z ustrezno klinično sliko in radiološko potrjeno pljučnico svetujejo uvedbo antibiotičnega zdravljenja ne glede na PCT
- Ob sočasni virusni okužbi so priporočila za izkustveno antibiotično (ob protivirusnem) zdravljenje enaka kot sicer
- Razmislek o ukinitvi antibiotičnega zdravljenja po 48-72 urah, če ne dokažemo bakterijskega povzročitelja in ob hitrem dosegu klinične stabilnosti
- Kaj pravijo o PCT?
 - Zankrat ni dovolj podatkov, da lahko PCT dobro loči med virusno in bakterijsko okužbo
 - Covid-19: negativna napovedna vrednost PCT $\leq 0,1$ ng/ml je 98,3%, pozitivna napovedna vrednost PCT $> 0,5$ ng/ml je 9,3%
 - Razmislek o zadržanju antibiotičnega zdravljenja pri PCT $\leq 0,25$ ng/ml
 - Potrebne so nadaljnje raziskave

Metlay JP, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2019; 200(7): 45-67. Vaughn VM, et al. JAMA. 2024; 332(15): 1282-95.

8

Predlagan algoritem obrnave DPP

Literatura (nepopolni citati):
1. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia (IDSA/ATS). ZDA, 2019.
2. Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Nemčija, 2021.
3. Priporočila za zdravljenje hude zunajbolnišnične pljučnice z glukokortikoidi. Slovenija, 2025.



Komentarji

- Prva ocena:
 - klinična presoja
 - točkovniki (PSI, CURB-65)
 - drugi dejavniki (npr. nezmožnost zaužitja zdravil)
- PSI bolje napove umrljivost in več oseb uvrsti v razred z manjšim tveganjem za smrt
- IDSA/ATS kriteriji za hudo DPP:
 - 1 *major*
 - ≥ 3 *minor*
- Hidrokortizon (citat 3)
- Najpomembnejši dejavniki za okužbo z MRSA ali *P. aeruginosa*:
 - predhodna (v zadnjem letu) izolacija teh bakterij (še posebej iz vzorca dihal)
 - predhodna hospitalizacija (≤ 90 dni), med katero je oseba prejela parenteralno antibiotično zdravljenje

9

Priporočeno izkustveno antibiotično zdravljenje DPP

Hudost bolezni	Mesto zdravljenja	Najprimernejše zdravilo	Zdravilo druge možnosti	Trajanje
Blaža pljučnica Brez pridruženih obolenj	Doma	AMOXI (M, S) ¹	DOXI (P, N) ¹ CLA (P, S) ¹ AZI (P, S) ¹	Trajanje: 3-5 dni
Blaža pljučnica S pridruženimi obolenji	Doma ali v bolnišnici	AMOXI/CA	DOXI MOXI (M, S) ¹ LEVX (M, S) ¹	Trajanje: 3-5 dni
Zmerno huda pljučnica	V bolnišnici	AMOXI/CA +/- CLA ali AZI (M, V) ¹	LEVX (M, V) ¹ MOXI (M, V) ¹	Trajanje: 3-7 dni
Huda pljučnica	V bolnišnici	AMOXI/CA ali AMPI/SUL ali C3G + CLA ali AZI (M, V) ¹	LEVX (M, V) ¹ MOXI (M, V) ¹	Trajanje: 5-7 dni

AMOXI – amoksicilin, AMOX/CA – amoksicilin s klavulansko kislino, CLA – klaritromicin, AZI – azitromicin, AMPI/SUL – ampicilin s sulbaktamom, C3G – cefalosporin 3. generacije (ceftriaksol ali cefotaksim), DOXI – doksiciklin, MOXI – moksifloksacin, LEVX – levofloksacin, M – močno priporočilo, P – pogojno priporočilo, N – zelo nizka kakovost dokazov, S – nizka kakovost dokazov, V – srednja kakovost dokazov, V – visoka kakovost podatkov

Literatura (nepopolni citati):

- Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia (IDSA/ATS). ZDA, 2019.
- Behandlung von erwachsenen Patienten mit ambulant erworbener Pneumonie. Nemčija, 2021.
- Community-Acquired Pneumonia: A Review. ZDA, 2024.

Komentarji

- Pridružena obolenja:
 - kronično obolenje srca, pljuč, jeter ali ledvic, sladkorna bolezen, alkoholizem, maligno obolenje, asplenijs¹
 - kronično srčno popuščanje, obolenja osrednjega živčevja z motnjami požiranja, huda KOPB, bronhiektazije, priklenjenost na posteljo, PEG²
- Podatki o kombiniranem antibiotičnem zdravljenju (β-laktam+makrolid) blažje pljučnice so mešani
- Deeskalacija, ko je to mogoče (usmerjen spekter, ožanje spektra, prehod na p.o.)
- Razmislek o p.o. zdravljenju hospitaliziranih od samega začetka (AMOX/CA)

10

Prokalcitonin (PCT)

- Primaren nivo
 - Okužbe zgornjih in spodnjih dihal → PCT < 0,25 pg/ml → ne antibiotične terapije in ponovna ocena čez 24–48 ur
- Urgentne ambulate
 - Potrebne so nadaljnje raziskave
- Doma pridobljena pljučnica
 - PCT je boljši pri prognozi kot pri diagnozi
 - Podatki zaenkrat ne kažejo na zmanjšano predpisovanje antibiotičnega zdravljenja (CRP in IL-6 sta se izkazala za boljša markerja)
- Bolnišnična pljučnica
 - Nima vloge
- Covid-19
 - Ni jasno ali lahko PCT uporabljamo kot marker bakterijske okužbe pri covid-19
- Okužbe dihal
 - Metaanaliza → primarni nivo, urgentne ambulate, bolnišnični oddelki, EIT → uporaba PCT je zmanjšala uporabo antibiotikov brez negativnih učinkov (meja za predpis antibiotične terapije 0,25-0,5 pg/ml)

Vir: Wolfisberg S, et al Crit Rev Clin Lab Sci. 2022 Jan 2;59(1):54–65. Schuetz P, et al. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 95-107.

11

Covid-19 in sočasne/sekundarne bakterijske okužbe

- Pogostejše pri starejših bolnikih
- Pogostejše ob težjem poteku covid-19
- 16,3% je imelo sočasno in 10,1% sekundarno bakterijsko okužbo
- Višji PCT, CRP, LDH ob sočasni/sekundarni bakterijski okužbi
- Težji potek vključno z višjo umrljivostjo

	COVID-19 without bacterial infection (n=803)	COVID-19 with bacterial co-infection (n=178)	COVID-19 with bacterial secondary infection (n=110)	p* value	p ^Δ value
Laboratory parameters at admission					
WBC (10 ⁹ /L)	7.50 ± 4.39	8.22 ± 4.50	9.38 ± 5.30	0.052	0.001
PCT (ng/mL)	0.60 ± 2.12	1.53 ± 3.93	1.84 ± 4.80	0.004	0.012
CRP (mg/L)	66.23 ± 67.06	87.94 ± 75.94	112.76 ± 94.54	<0.001	<0.001
IL-6 (µg/L)	51.36 ± 100.96	71.32 ± 126.46	98.02 ± 159.59	0.069	0.005
D-Dimer (mg/L)	3.05 ± 5.17	3.88 ± 6.05	6.41 ± 8.41	0.080	<0.001
LDH (IU/L)	305.88 ± 136.85	332.54 ± 158.85	410.08 ± 195.83	0.028	<0.001

Vir: Duan Y, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2024 Mar;43(3):577–86.

12

Nove metode razlikovanja



- Sistematični pregled objavljen 2021 v CMI
- Akutne okužbe dihal so v Evropi najpogostejši razlog za predpis antibiotične terapije
 - 60% vseh nepotrebno predpisanih antibiotikov se predpiše za okužbe dihal in bolezni ušes, nosu in grla (VB)
 - Najpogostejši razlog za nepotrebno predpisovanje je diagnostična nesigurnost
 - Trenutno ni obstoječih testov, ki bi natančno in zanesljivo opredelili etiologijo okužb dihal
- Scila in Karibda
 - Negativne posledice prepozne diagnoze in zdravljenja bakterijske okužbe (slabši izhod, daljše hospitalizacije, večja pojavnost bolezni)
 - Negativne posledice prekomernega predpisovanja antibiotikov

Vse vključene študije so imele med vključitvenimi kriteriji pireksijo. Potrebne so nadaljnje raziskave, da bi določili diagnostično natančnost kliničnih značilnosti v kombinaciji z biomarkerji.

Vir: Carlton HC, et al. Clin Microbiol Infect. 2021 Aug;27(8):1096–108.

13

Nove metode razlikovanja



Table 2
Comparison of biomarker-guided antibiotic prescription in hypothetical primary and secondary care

Care environment	Biomarker test	Percentage of hypothetical population inappropriately prescribed antibiotics (95% CI)	Percentage of hypothetical population inappropriately withheld antibiotics (95% CI)
Primary care (bacterial aetiology prevalence 21%) [86]	CRP (cut-off 72 mg/mL) [88]	14.2	5.2
	PCT (cut-off 0.2 ng/mL) [89]	11.1	4.2
	ImmunoXpert	11.1 (5.5–21.3)	3.2 (1.9–5.2)
	FebriDX	5.5 (4.0–7.9)	3.4 (2.1–5.2)
Secondary care (bacterial aetiology prevalence 24%) [87]	CRP (cut-off 72mg/mL) [88]	13.7	6.0
	PCT (cut-off 0.2ng/mL) [89]	10.6	4.8
	ImmunoXpert	10.7 (5.3–20.5)	3.6 (2.2–6.0)
	FebriDX	5.3 (3.8–7.6)	3.8 (2.4–6.0)

Abbreviations: CRP, C-reactive protein; PCT, procalcitonin.

ImmunoXpert: CRP, interferon-g-induced protein 10, tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, returning results in 100 minutes

FebriDx: CRP and myxovirus resistance protein-1, returning results in 10 minutes

Vir: Carlton HC, et al. Clin Microbiol Infect. 2021 Aug;27(8):1096–108.

14

Preprečevanje sočasnih/sekundarnih bakterijskih okužb

- Cepljenja
 - Cepljenje proti gripi je najučinkovitejši način preprečevanja okužbe in zmanjšanja njene resnosti
 - Cepljenje proti COVID-19 zmanjšajo tveganje za hudo bolezen in hospitalizacijo
 - Cepljenje proti pnevmokoknim okužbam
- Kronična obolenja
 - Ustrezen nadzor kroničnih bolezni, kot so sladkorna bolezen, KOPB in bolezni srca, lahko zmanjša tveganje za hudo bolezen in sočasne/sekundarne bakterijske okužbe
- Opustitev kajenja
 - Kajenje slabi obrambne sposobnosti pljuč in povečuje dovzetnost za virusne in bakterijske okužbe
 - Opustitev kajenja izboljša zdravje dihal in imunsko zaščito
- Higiena
 - Dobra higiena rok in dihal

15

Organizirajoča pljučnica

- Organizirajoča pljučnica je intersticijska pljučna bolezen
- Virusna okužba je lahko sprožilec
- Za zdravljenje pogosto uporabljamo glukokortikoide
- Ob zdravljenju z glukokortikoidi se poveča tveganje za pljučnico povzročeno s *Pneumocystis jirovecii*
 - Metilprednizolon $\geq 16\text{mg}$, ≥ 4 tednov
 - Profilakso lahko ukinemo ob odmerku metilprednizolona $\leq 12\text{mg}$
- Terapija izbora TMP/SMX 80/400mg 1tbl dnevno

16



Približek praktičnemu povzetku...

- Nenadno poslabšanje simptomov po začetnem izboljšanju lahko kaže na sekundarno bakterijsko okužbo
- Simptomi, kot so visoka vročina, vztrajen kašelj z gnojnim izpljunkom in bolečine v prsih, lahko kažejo na bakterijsko pljučnico
- Povišani vnetni označevalci (CRP, PCT) lahko podpirajo sum na bakterijsko okužbo
- Slikovne preiskave, kot so rentgensko slikanje prsnega koša ali CT, lahko pokažejo značilnosti bakterijske okužbe
- Mikrobiološke preiskave (npr. kultura izmečka, hemokulture) lahko pomagajo razlikovati med bakterijskimi in virusnimi okužbami
- Ključna je klinična presoja; Če bakterijska okužba ni verjetna, antibiotikov ne predpisujemo