

# GRIPA – COVID-19 DELAVNICA

Tatjana Lejko Zupanc  
Klinika za infektivne bolezni,  
Medicinska fakulteta

# Razkritje

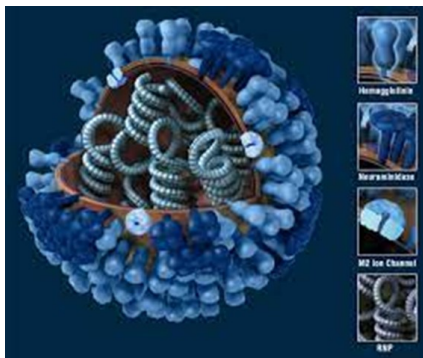
Govornik ali član svetovalnih odborov podjetij:

- Sobi, Pfizer, MSD, Aventis, Pharmedica, Lenis;

# Virusne okužbe dihal

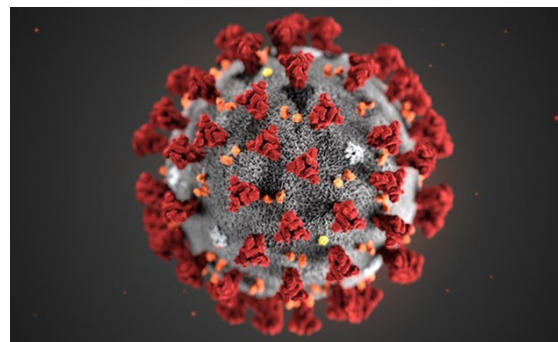
## GRIPA

- Virus influenza je enovijačni RNK virus, tri rodovi (A,B,C) 17 H podtipov, 10 N podtipov;
- Za vstop v celico se pripne na sialično kislino;
- Virusi se A zelo spreminjajo; večje spremembe imenujemo premik. Ti virusi so sposobni povzročiti pandemijo.



## COVID-19

- SARS-CoV-2 je enovijačni RNK virus,
- 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.
- SARS-CoV-2 se sčasoma hitro spreminja. Zadnja različica (omikron) in njene podlinije so se hitro razširile in izpodrinile prejšnje različice.



# Respiratorni virusi in pridružene bolezni

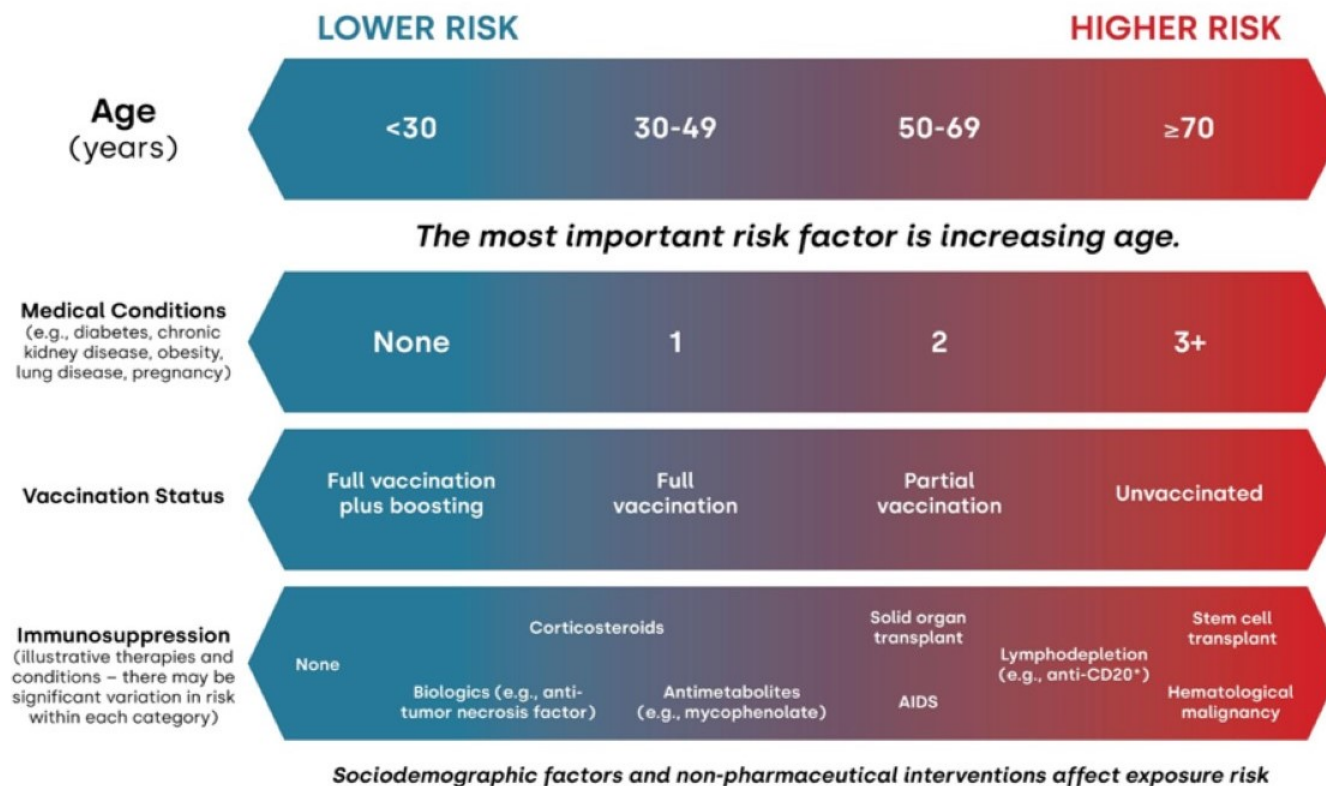
## Gripa

- 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.

## Covid-19

- 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.

# Dejavniki tveganja za hud potek covida-19



# COVID-19 Risk Continuum for the CEV IC Population

Magnitude of risk to vulnerable individuals is underestimated

<b>CEV 3</b> Individuals who are <b>not immunocompromised</b> but at high risk	<b>CEV 2</b> Individuals who are <b>moderately immunocompromised</b>	<b>CEV 1</b> Individuals who are <b>severely immunocompromised</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Severe respiratory disorders</li><li>▪ Rare blood disorders</li><li>▪ Rare metabolic disorders</li><li>▪ Diabetes treated with insulin</li><li>▪ Significant development disabilities</li><li>▪ Pregnancy with serious heart conditions</li><li>▪ Neurological impairments</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Moderate primary immunodeficiencies</li><li>▪ Cancer treatment including for solid tumors</li><li>▪ Use of immunosuppressive therapies (not captured in CEV 1)</li><li>▪ Advanced untreated HIV or AIDS with CD4<sup>+</sup> T-cell count <math>\leq 200</math> cells/mm<sup>3</sup></li><li>▪ Dialysis or severe kidney/renal disease</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Severe primary immunodeficiencies</li><li>▪ Hematological malignancies with active treatment</li><li>▪ Solid organ transplant</li><li>▪ Bone marrow or stem cell transplant</li><li>▪ Anti-CD20 agents and B-cell-depleting therapies</li></ul>

Risk of severe outcomes related to COVID-19

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



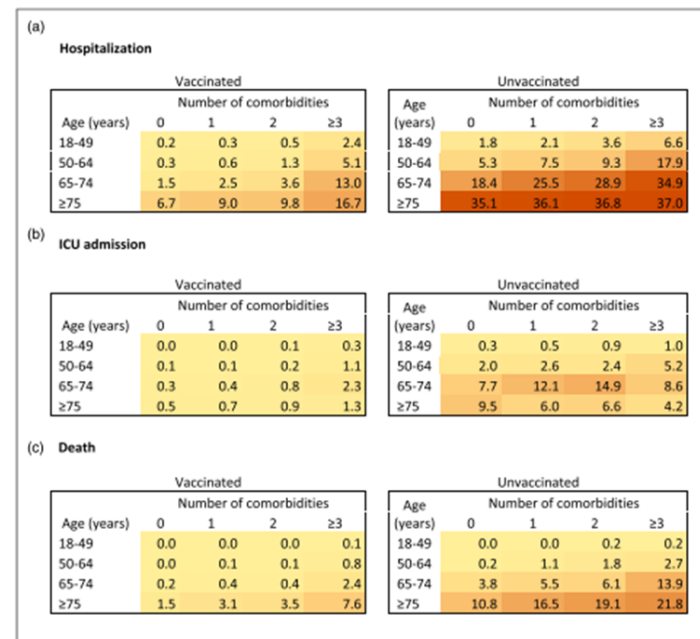
- Diagnoza sindroma imunske pomanjkljivosti;
- Presaditev čvrstih organov in imunosupresivno zdravljenje
- Avtoimune bolezni in imunosupresivno zdravljenje

# Kako resna je okužba z virusom influenza in SARS-CoV-2

## Gripa

- V globalna raziskava (ocena umrljivosti v 33 državah med letoma 1999 in 2015) - 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 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).
- Bilo je 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).

## COVID-19



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).

Simard M, et al. Impact of chronic comorbidities on hospitalization, intensive care unit admission and death among adult vaccinated and unvaccinated COVID-19 confirmed cases during the Omicron wave. J Multimorb Comorb 2023;13:

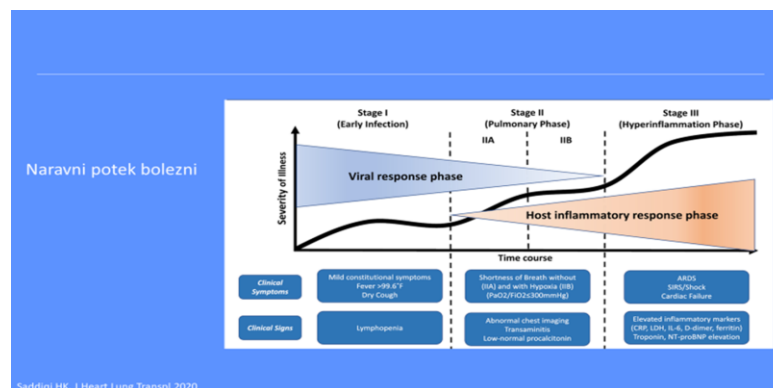
# Klinične manifestacije bolezni

## GRIPA

**Inkubacija** od 24 ur do 4 - 5 dni;

- **Nenaden začetek bolezni:**
  - Glavobol, mrzlica in suh kašelj, nato vročina, izrazite mialgije, slabo počutje in anoreksija.
- **Najbolj pogosta začetna simptoma** sta glavobol in bolečine v žrelu.
- **Najbolj izrazit znak okužbe** je vročina, ki v 24 – 48 urah lahko doseže 41°C.
- **Razpon kliničnih znakov** bolezni je širok in sega od brezsimptomne okužbe in blagih znakov, kot so rinitis in/ali vnetje žrela, do virusne pljučnice, ki lahko v kratkem času privede do smrti.

## COVID-19



# PRIČAKOVANI ZAPLETI

## GRIPA

- Pljučnica
  - Virusna
  - Bakterijska
  - Mešana
- Kardiovaskularni zapleti
- Poslabšanje kronične bolezni
  - Bolezni pljuč
  - Srčno popuščanje
  - Sladkorna bolezen
  - Ledvična insuficienca ...

## COVID-19

- Pljučnica
  - Virusna
  - Bakterijska
  - Mešana
- Kardiovaskularni zapleti
- Koaguopatija
- Poslabšanje kronične bolezni
  - Bolezni pljuč
  - Srčno popuščanje
  - Sladkorna bolezen
  - Ledvična insuficienca ...

# 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.

# ZDRAVLJENJE

## Gripa - oseltamivir

- 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

## COVID – 19: NIRMATRELVIR/RITONAVIR ALI REMEDSIVIR

- 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  $\geq 75$  let, ali vsi, stari  $\geq 65$  let, z dodatnimi dejavniki tveganja);
- Necepljeni posamezniki, ki niso vključeni v stopnjo 1, pri katerih obstaja tveganje za hudo bolezen (vsakdo, star  $\geq 65$  let ali vsi, stari  $< 65$  let, s kliničnimi 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.

# OMEJITVE ZZZS (Centralna baza zdravil, JAZMP)

Za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) pri odraslih, ki ne potrebujejo dodatnega kisika; le pri naslednjih skupinah oseb z visokim tveganjem za napredovanje bolezni v hudo obliko:

- 1.1. Huda imunska oslabeledost zaradi enega ali več pogojev:

- transplantacija po presaditvi čvrstih organov,
- zdravljenje malignih hematoloških bolezni,
- transplantacija krvotvornih matičnih celic,
- zdravljenje z zdravili, ki delujejo proti limfocitom B (npr. rituksimab)
- hude primarne imunske pomanjkljivosti;

- 1.2. zmerna imunska oslabeledost zaradi enega ali več pogojev:

- zdravljenje malignih bolezni vključno s tumorji čvrstih organov,
- zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili,
- HIV okužba z  $< 200$  CD4/mm<sup>3</sup>,
- zmerna primarna imunska pomanjkljivost, -  
sladkorna bolezen,
- srčno popuščanje z NYHA 3 ali več,
- bolezen s hudo okvaro pljučne funkcije,
- ledvični bolniki z oGF 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ali več, ki imajo pridruženo katerokoli zgoraj navedeno stanje;
- pri bolnikih z oGF  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> je uporaba zdravila kontraindicirana.

# OSELTAMIVIR

- Osebe s povečanim tveganjem za težak potek

Protivirusno zdravilo		Odmerki (glede na starost bolnika) <sup>1</sup>		Trajanje zdravljenja (preprečevanja)
		≤12 let	>12 let	
oseltamivir	zdravljenje	starost: 1-12 let <sup>2</sup> : <15 kg: 30 mg, p.o., 2 x na dan ≥15-23 kg: 45 mg, p.o., 2 x na dan ≥23-40 kg: 60 mg, p.o., 2 x na dan ≥40 kg: 75 mg, p.o., 2 x na dan	75 mg, p.o., 2 x na dan	5 dni
	preprečevanje	starost: 1-12 let <sup>2</sup> : <15 kg: 30 mg, p.o., 1 x na dan ≥15-23 kg: 45 mg, p.o., 1 x na dan ≥23-40 kg: 60 mg, p.o., 1 x na dan ≥40 kg: 75 mg, p.o., 1 x na dan	75 mg, p.o., 1 x na dan	10 dni <sup>3</sup>
zanamivir	zdravljenje	starost: 7-12 let 10 mg, inhalacija, 2 x na dan	10 mg, inhalacija, 2 x na dan	5 dni
	preprečevanje	starost: 7-12 let 10 mg, inhalacija, 1 x na dan	10 mg, inhalacija, 1 x na dan	10 dni <sup>3</sup>

# ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE COVIDA-19

	Pot	Odmerek	Trajanje (dni)	Komentar
<b>Zgodnji covid-19 (do 5 dni simptomov)</b>				
<b>Remdesivir</b>	I.V.	1. dan: 200 mg 2.–3. dan: 100 mg/24 ur	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA in EMA sta odobrili uporabo zdravila tudi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vključno z dializo).</li> <li>Kontrola jetrnih testov</li> </ul>
<b>Nirmatrelvir/ ritonavir</b>	P.O.	300/100mg na 12 ur	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preveri interakcije;</li> <li>polovični odmerek nirmatrelvirja pri OGF 59–30 ml/min</li> <li>kontraindiciran pri OGF &lt;30 ml/min</li> <li>ne bolnikom s hudo okvaro jeter (Child - Pugh C)</li> <li>ne za nosečnice ali doječe matere</li> <li>pri bolnikih s HIV okužbo, obvezen posvet z infektologom, ki se ukvarja s HIV</li> </ul>

	Pot	Odmerek	Trajanje (dni)	Komentar
<b>Covid-19 pljučnica s hipoksemijo</b>				
<b>Remdesivir</b>	I.V.	1. dan: 200 mg 2.–5. dan: 100 mg/24 ur	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>FDA in EMA sta odobrili uporabo zdravila tudi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vključno z dializo).</li> <li>Kontrola jetrnih testov</li> </ul>
<b>Deksametazon</b>	I.V. ali P.O.	6 mg/24 ur	10 dni ali dokler zdravljenje s kisikom (kar je krajše)	<ul style="list-style-type: none"> <li>paziti na hiperglikemijo</li> <li>pred uvedbo preveriti HBV status</li> <li>pri eozinofiliji odvzeti serologijo na strongiloides</li> </ul>
<b>Tocilizumab</b>	I.V.	8 mg/kg (do največ 800 mg) dodamo glukokortikoidom	Največ 2 odmerka v razmaku najmanj 8h	<ul style="list-style-type: none"> <li>2. linija zdravljenja: če se bolnik hitro dihalno slabša kljub glukokortikoidom</li> <li>jetrni encimi &lt;10x zgornje meje</li> <li>nevtrofilni levkociti vsaj 1 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>trombociti vsaj 50 x 10<sup>9</sup>/L</li> <li>pred uvedbo preveriti HBV status</li> <li>pri eozinofiliji odvzeti serologijo na strongiloides</li> </ul>

# Kužnost

## GRIPA

- Bolniki so kužni že dan pred pojavom simptomov in nato, dokler imajo znake in simptome okužbe oziroma do sedem dni po začetku bolezni.
- 
- Mlajši otroci so verjetno kužni dlje časa.

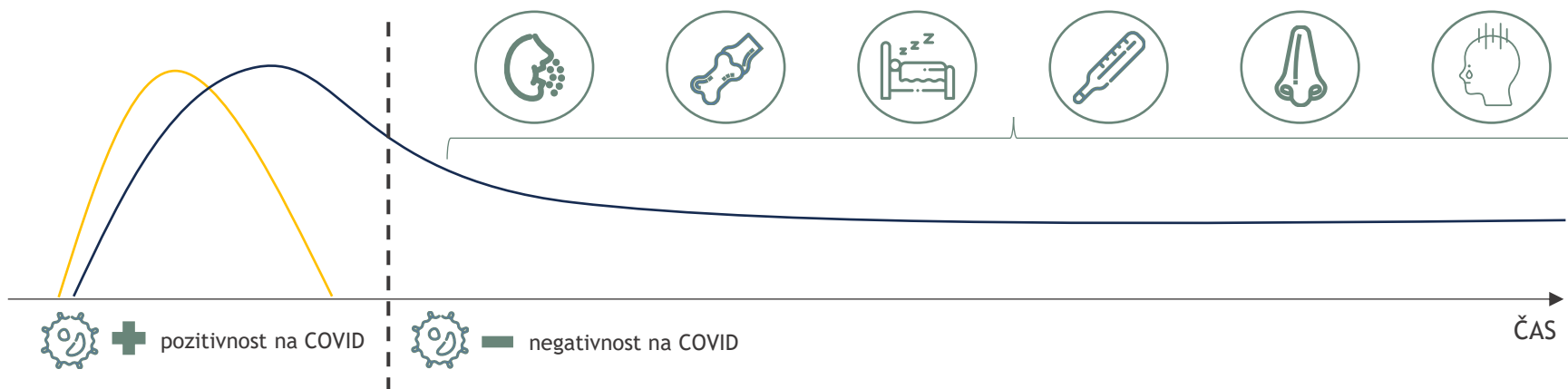
## COVID-19

- COVID-19 je zelo nalezljiv in se zlahka širi z aerosoli in kapljicami.
- Okuženi posamezniki so najbolj nalezljivi 1–2 dni pred pojavom simptomov in v prvih dneh bolezni, običajno pa ostanejo kužni 5–10 dni, čeprav se to lahko v hujših primerih podaljša do 20 dni.

Dolgi covid

POST INFEKCIJSKI SINDROM

# Dolgi covid (postakutne posledice covid-19)



## Akutna okužba

- nekateri bolniki ostanejo brezsimptomni, a širijo okužbo
- večina bolnikov hitro okreva po akutni okužbi SARS-CoV-2

## Postakutne posledice, vključno z dolgim covidom

- simptomi lahko vztrajajo več tednov ali mesecev po okužbi
- po akutni fazi se lahko pojavijo novi simptomi
- trajajoče učinke na zdravje imenujemo tudi z izrazom »postakutne posledice okužbe s SARS-CoV-2«, angl. PASC = *post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection*
  - postakutni covid: eden ali več simptomov, ki vztrajajo 4–12 tednov po diagnozi akutne okužbe
  - dolgi covid: eden ali več simptomov, ki vztrajajo  $\geq 12$  tednov po diagnozi akutne okužbe

1. RECOVER. Accessed 23 September 2024. <https://recovercovid.org/long-covid>.

2. CDC. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged  $\geq 18$  years - Long Beach, California, April 1-December 10, 2020. Accessed 23 September 2024.

3. Yelin D, et al. Clin. Microbiol. Infect. 2022. 10.1016/j.cmi.2022.02.018.  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7037a2.htm>.

# Epidemiologija dolgega covida

- Ocene pogostnosti dolgega covida se razlikujejo glede na različice, regije in populacije. Nekatere študije kažejo na razširjenost 30 % ali več, vendar definirajo sindrom kot vsak nov, nepojasnjen simptom, ki ima za posledico napačno razvrstitev posameznikov s simptomi, ki jih je mogoče pripisati drugim boleznim.
- Po podatkih OECD prevalenca v SLO 7%.
- Niso vsi simptomi, ki jih oseba doživi po bolezni covid-19 vzročno povezani z virusom; pomembno je izključiti druga možna obolenja (npr. srčno popuščanje, rak in bolezen ščitnice).
- Poleg tega je pomemben izziv pri raziskavah dolgega covida določanje, kaj je resnično novo po okužbi v primerjavi s tem, kar bi lahko obravnavali kot „demaskiranje“ predkliničnega ali subkliničnega zdravstvenega stanja

# Biološki gonilniki dolgega covida

- Posledice akutne okužbe
- Postakutno vztrajanje (persistenca) virusa
- Postakutno vnetje – zdaj je očitno, da lahko SARS-CoV-2 povzroči kronično vnetno stanje, čeprav se to lahko sčasoma izboljša.
- Odzivi celic B in avtoimunost
- Trombotični dogodki in mikrostrdki
- Ponovna aktivacija latentnih virusnih okužb .....
- Spremembe v mikrobiomu in mikrobna translokacija

# Podtipi dolgega covida

- Značilni podtipi (fenotipi dolgega covida):
- 4 endotipi: srčni/ledvični; respiratorni/spalni/anksioznost; mišično-skeletni/nevrološki in gastrointestinalni/respiratorni.
- Te analize so dobre le toliko, kolikor je kakovostna zdravstvena kartoteka (npr. natančno diagnostično kodiranje in popoln pregled sistemov).
- Druge manjše študije so identificirale podobne skupke, oz. združevanje v skupine glede na število simptomov.
- Veliko fenotipov kaže prekrivajoče se značilnosti, kar otežuje uporabo v praksi.

Zhang, H., et al. (2023). Data-driven identification of post-acute SARS-CoV-2 infection subphenotypes. *Nat. Med.* 29, 226-235. ,

Kenny, G., et al. (2022). Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infect. Dis.* 9, ofac060. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060>.

# Dolgi covid – še vedno veljavna dejstva

- Definicija – več definicij – so si zelo podobne.
- Diagnostični testi – ni pravega konkretnega diagnostičnega testa.
- Klinična slika – več kot 200 simptomov, prekrivanje z nekaterimi do sedaj že znanimi (ME/CSF....)
- Diagnostika – še vedno je diagnoza klinična, ni laboratorijskega testa, ki bil specifičen in imel dobro pozitivno napovedno vrednost.
- Zdravljenje – vlada velika zmeda s hipertrofijo „kliničnih preizkusov“ in veliko možnostmi za izkoriščanje stisk pacientov.

# PREPREČEVANJE OKUŽB PRI ZD

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



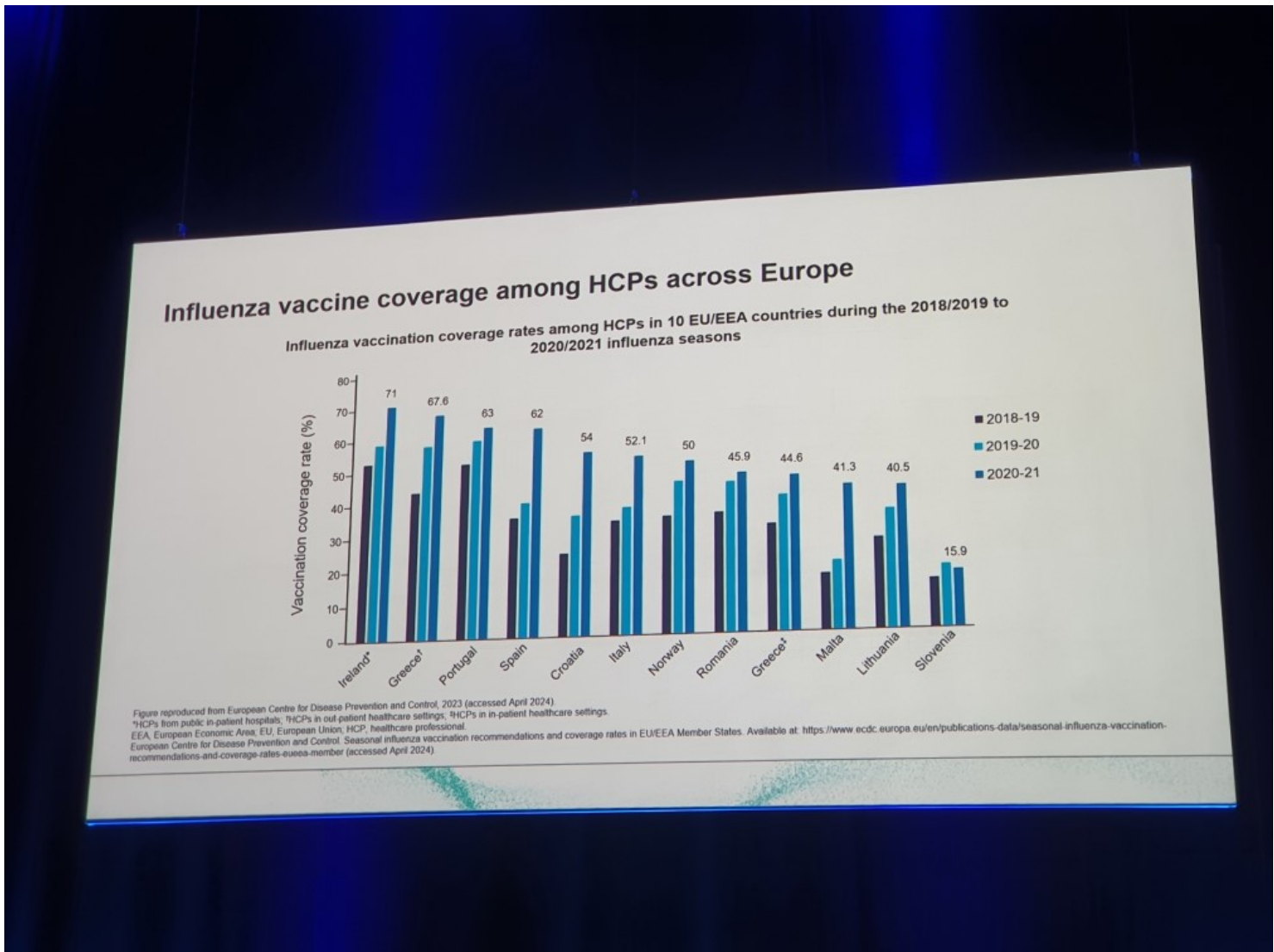
# Nalezljive bolezni in zaposleni

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.

2000/54/EC)

(Direktiva

# Realno stanje.....



---

Kakšni so razlogi za nizko precepljenost zdravstvenih delavcev?



## 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;