

1. Teža bolezn COVID-19

Okužbe s SARS-CoV-2 lahko razdelimo v pet skupin, glede na izraženost simptomov in znakov:

- *2. Brezsíptomna okužba:* osebe, ki imajo dokazano okužbo s SARS-CoV-2 in (še) nimajo kliničnih znakov in simptomov, značilnih za COVID-19;
- *Blaga bolezen:* osebe, ki imajo dokazano okužbo s SARS-CoV-2 in imajo klinične znake in simptome, značilne za COVID-19 (vročina, kašelj, bolečine pri požiranju, slabo počutje, nahod, zmašen nos, glavobol, bolečine v mišicah, slabost, bruhanje, driska, izguba voaha in okusa) in nimajo občutka težkega dihanja, zadihanosti ali infiltratov na rentgenogramu prsnih organov;
- *Zmerna bolezen:* osebe, ki imajo dokazano okužbo s SARS-CoV-2 in imajo klinične in radiološke znake ter klinične simptome za prizadetost spodnjih dihal ter SpO₂, izmerjeno s pulznim oksimetrom, ≥94 % brez dodanega kisika;
- *Huda bolezen:* osebe, ki imajo dokazano okužbo s SARS-CoV-2 in imajo s pulznim oksimetrom izmerjeno SpO₂, brez dodanega kisika <94 %, razmerje med parcialnim tlakom kisika v arterijski krvi in odstotkom vdihanega kisika (PaO₂/FiO₂) <300 mm Hg, frekvenco dihanja več kot 30/minuto ali več kot 50-% prizadetost pljučnega parenhima na slikovni diagnostiki;
- *Kritična bolezen:* osebe, ki imajo dokazano okužbo s SARS-CoV-2 in imajo dihalno odpoved in/ali odpovedovanje več organov, ki zahteva zdravljenje na Oddelku intenzivnega zdravljenja (OIZ).

Napovedni dejavniki slabega poteka

S pojavom različice omikron je postal potek covid-19 praviloma blažji, vendar pri osebah z dejavniki tveganja za hujši potek lahko še vedno poteka s hudo obliko bolezni. Podatkov o dejavniki tveganja pri okužbi z različico omikron ni veliko. Po podatkih iz švedskega registra imajo necepljeni posamezniki, ki še niso bili okuženi s SARS-CoV-2 večje tveganje za težek potek bolezni kot cepljeni ljudje. Spol, starost in število sočasne bolezni lahko povečajo tveganje za resne bolezni. Tveganje za hudo obliko COVID-19 med cepljenimi ljudmi, mlajšimi od 65 let je nizko, tudi za bolnike s sočasnimi boleznimi. Tveganje za hudo obliko bolezni COVID-19 se lahko poveča tudi pri cepljenih, starejših od 65 let, vendar to velja samo za bolnike, ki imajo tudi eno ali več sočasnih bolezni (<https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/COVID-19-omicron-variant-and-risk-factors-for-severe-disease-report-2022.pdf>).

Tabela 1. Pridružene bolezni, ki predstavljajo tveganje za težek potek covid-19.*

*Starost še vedno predstavlja najpomembnejši dejavnik tveganja.

| |
|-----------------------------|
| Starost ≥ 65 let |
| Prekomerna telesna teža ITM |
| 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). |

**glej Tabela 2

Tabela 2. 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 CD ₄ / mm ³ | IFN |
| Indukcijska kemoterapija pri pediatrični levkemiji | IgE sy |
| Kemoterapija | CVID |
| Presaditev čvrstih organov | KGB |
| Določena imunosupresivna zdravila* | Wiscott-Aldrich sindrom |

IM = imunska motnja; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; GVHD = bolezen presadka proti gostitelju; XLA = na X vezana agamaglobulinemija; IFN = pomanjkanje receptorja za interferon; IgE sy = hiper IgE sindrom; CVID = splošna variabilna imunska motnja; KGB = kronična granulomatozna bolezen.

*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) ≥ 16 mg >14 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 TNF α , zdravila, ki se uporabljajo pri presaditvi ali druga biološka zdravila, ki delujejo imunosupresivno ali imunomodulatorno.

2. Specifična zdravila za začetno zdravljenje blage do zmerno težke oblike COVID-19

Za zdravljenje bolnikov z **začetno blago ali zmerno obliko covid-19**, pri katerih obstaja večje tveganje za progres bolezni (glej tabele 1 in 2) uporabljamo:

- nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™™) – peroralno zdravilo, v 5 dneh od začetka bolezni;
- remdesivir (Veklury™) – parenteralno zdravilo, v 7 dneh od začetka bolezni;

Najprimernejše zdravilo je **nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™™)**, če pa zdravilo ni na voljo ali je kontraindicirano zaradi součinkovanja s stalno predpisanimi zdravili, se odločimo za zdravljenje z **remdesivirjem (Veklury™)**. Pregled součinkovanj redno predpisanih zdravil z nirmatrelvirjem naredimo s pomočjo Liverpoolske aplikacije součinkovanj, dostopne na internetni strani www.covid19-druginteractions.org. Nirmatrelvir je treba začeti jemati v petih dneh po pojavu simptomov in znakov covid-19, pri remdesivirju je ta interval sedem dni. Za dokaz covid-19 je pred uvedbo zdravljenja potreben pozitiven test na SARS CoV-2. Zdravila lahko damo tudi brezsimptomnim

osebam s potrjeno okužbo, pri katerih upravičeno sumimo, da lahko pride do hudega poteka (na primer imunsko oslabljeni bolniki, necepljeni.itd).

Zdravila nirmatrelvir/ritonavir ne uporabljamo pri bolnikih, pri katerih traja bolezen že več kot 5 dni in/ali imajo težjo obliko COVID-19 bolezni. Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (OGF ≥ 60 do < 90 ml/min) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (OGF ≥ 30 do < 60 ml/min) je treba odmerek zdravila Paxlovid™ ® zmanjšati na 150 mg/100 mg nirmatrelvir/ritonavirja vsakih 12 ur v obdobju 5 dni. Zdravila Paxlovid™ ® ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (OGF < 30 ml/min), vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo na hemodializi. Prilagajanje odmerka pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter ni potrebno. Zdravila Paxlovid™ ® ne smemo uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). Ne smemo ga uporabljati pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s tem zdravilom.

Najpogostejši neželeni učinki so bili motnje okusa, driska, glavobol in bruhanje. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir, je prišlo do zvečanja vrednosti jetrnih transaminaz, kliničnega hepatitisa in zlatenice.

Medsebojna delovanja/učinkovanja z zdravili, ki zavirajo ali inducirajo CYP3A.

Med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid™ ® je treba preverjati sočasna zdravila in bolnika spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili za podrobno razlago *glej opombo na koncu dokumenta*)

Spisek najpogostejših kontraindiciranih zdravil je prav tako v opombi na koncu dokumenta. Odsvetuje se tudi istočasno dajanje sledečih zdravil:

- imunosupresivna zdravila, ki jih uporabljamo pri transplantacijah: ciklosporin, takrolimus, everolimus
- NOAK (direktno peroralna antikoagulantna zdravila): rivaroksaban, apiksaban, dabigatran v odmerku 2 x 150 mg

Predpisovanje zdravila Paxlovid™ pri bolnikih, ki prejemaajo neposredne oralne antikoagulate (NOAK):

| Indikacija | Vrsta NOAK in odmerek | Ukrep |
|---|--|--|
| Venska trombembolija | | |
| < 6 mesecev od dogodka | vsi NOAK | Drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba Paxlovid™ a* in prevedba iz NOAK na terapevtske odmerke NMH za 10 dni |
| > 6 mesecev od dogodka | vsi NOAK | Drugo protivirusno zdravilo ALI uvedba Paxlovid™ a* in prevedba iz NOAK na preventivne odmerke NMH za 10 dni |
| Atrijska fibrilacija | Dabigatran 2x150 mg | Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka dabigatrana na 2x110 mg za 9 dni |
| | Apiksaban 2x5 mg | Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka apiksabana na 2x2,5mg za 9 dni |
| | Edoksaban 60 mg | Uvedba Paxlovid™ a*, znižanje odmerka edoksabana na 30 mg za 9 dni |
| | Dabigatran 2x110 mg Apiksaban 2x2,5 mg Edoksaban 30 mg Rivaroksaban 20 mg Rivaroksaban 15 mg | Drugo protivirusno zdravilo (Paxlovid™ kontraindiciran) |
| Preprečevanje aterosklerotičnih zapletov | Rivaroksaban 2x2,5 mg | Uvedba Paxlovid™ a, brez prilagajanja odmerka rivaroksabana |

*prvi odmerek Paxlovid™ a dobi 24 ur po zadnjem odmerku NOAK; NMH: nizkomolekularni heparin
 VIR: Strokovno stališče KO za žilne bolezni v UKC Ljubljana. Dne 6.9.22.pripravili: prof. dr. Alenka Mavri, dr. med., dr. sc. Nina Vene, dr. med., doc. dr. Gregor Tratar, dr. med., dr. sc. Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med.

Remdesivir (Veklury™)

Za začetno blago ali srednje hudo okužbo dajemo 3 dni intravensko (odrasli): prvi dan je odmerek 200 mg i.v. in nato dva dni po 100 mg/dan i.v.; infuzija naj teče 30 do 120 minut. Zdravilo je treba uvesti v obdobju 7 dni po začetku simptomov in znakov COVID-19 oz. najkasneje 7 dni od pozitivnega testa na SARS-CoV-2. V primeru nosečnic je pred uvedbo zdravljenja potreben posvet s specialistom ginekologom-porodničarjem in specialistom infektologom. Odločitev za zdravljenje mora biti sprejeta po temeljitem premisleku in ugotovitvi ali koristi odtehtajo morebitno škodo.

Najpogostejši neželeni učinki so navzea, glavobol, kašelj in driska. FDA in EMA sta odobrili uporabo zdravila tudi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (vključno z dializo). Remdesivir ima tudi indikacijo za zdravljenje bolnikov s COVID-19, ki imajo že covidno pljučnico in potrebujejo dodatek kisika (večinoma skupaj z deksametazonom). Zdravljenje traja 5 dni (pri imunokompromitiranih do 10 dni).

Druga zdravila

Pri bolniki s covidno pljučnico in dihalnim odpovedovanjem je priporočeno zdravljenje z glukokortikoidi (GK) - deksametazonom 6 mg dnevno per os ali intravenozno za 10 dni (oziroma dokler bolnik potrebuje dodani kisik v vdihanem zraku, kar je krajše). V kolikor deksametazon ni na voljo, ali pa bolnik že predhodno prejema drug GK, se odmerek tega poveša oziroma prilagodi, da ustreza ekvivalentu odmerka deksametazona 6 mg dnevno (npr. metilprednizolon 32 mg, prednizolon 40 mg itd.). V primeru sočasne bakterijske ali glivne okužbe predpišemo

ustrezno protimikrobno zdravilo. Ob zdravljenju z deksametazonom je potrebno spremljati koncentracijo glukoze v serumu bolnikov, prav tako določimo tudi protitelesa proti hepatitisu B in, v kolikor gre pri bolniku za kronični hepatitis B, je potrebno ob zdravljenju z GK tudi spremljanje viremije (glej opombo).

Pri bolnikih, ki ob covidni pljučnici nimajo dihalne odpovedi, zdravljenja z deksametazonom ne priporočamo, saj je bila v tej skupini bolnikov smrtnost večja v primerjavi s tistimi, ki GK niso prejeli.

Zdravljenje bolnikov s covidno pljučnico, kjer se potreba po kisiku hitro povečuje (hitro napredovanje težine obolenja)

Pri nekaterih bolnikih se covidna pljučnica hitro poslabšuje, kar se kaže s hitrim povečevanjem bolnikove potrebe po dodanem kisiku (v nekaj urah ali 1–2 dneh) kljub uvedbi deksametazona. Tej skupini bolnikov se svetuje ob deksametazonu dodati še drugo imunomodulirajoče zdravilo – zaviralec IL-6 tocilizumab (ali sarilumab, če tocilizumab ni na voljo), če ima bolnik tudi povišane vnetne kazalce. **Tocilizumab (Roactemra™)** se odmerja 8 mg/kg (največji odmerek 800 mg); več je odsvetovano, saj je bila pri teh bolnikih smrtnost celo višja kot pri standardnem zdravljenju (brez GK). Pri zdravljenju s tocilizumabom je potrebno upoštevati vse kontraindikacije za uvedbo zdravila (Tabela 3). Tocilizumaba ne priporočamo, če je raven jetrnih encimov več kot 10-krat zgornja referenčna meja, pri sočasni neobvladani bakterijski, glivni ali drugi virusni okužbi, ob nevtropeniji (nevtrofilni granulociti pod $1 \times 10^9/L$) ali trombocitopeniji (trombociti pod $50 \times 10^9/L$).

1. Preprečevanje venske tromboembolije (VTE) pri bolnikih s COVIDOM-19 (Vižintin Cuderman Tjaša)

Hospitalizirani bolniki (na navadnem oddelku)

Za vse bolnike, hospitalizirane na navadnem oddelku, ki nimajo druge indikacije za antikoagulacijsko zdravljenje, praviloma zadoščajo ustaljeni preventivni odmerki NMH. Zaenkrat ni dokazov, da bi bilo izven intenzivnih enot smiselno odmerke heparina zviševati na t.i. »vmesne« odmerke.

Podaljšano preprečevanje VTE po odpustu

Pojavnost VTE v prvih 30 dneh po hospitalizaciji se zaradi covid-19 ne razlikuje pomembno od pojavnosti VTE po hospitalizacijah zaradi drugih akutnih nekirurških obolenj, zato praviloma preventivne odmerke NMH ob odpustu ukinemo.

Izjemoma lahko preprečevanje VTE podaljšamo za do 30 dni po odpustu pri bolnikih z večjim tveganjem za VTE po dogovoru s specialistom, ki bo bolnika vodil tudi ambulantno.

2. Zdravila za zdravljenje COVID – 19

Tabela 3. Zdravila za zdravljenje covid-19 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/tables/antiviral-antibody-characteristics/>)

| | Pot | Odmerek | Trajanje (dni) | Komentar |
|--|---------------------|--|---|---|
| Zgodnji COVID-19 (do 5 dni simptomov) | | | | |
| Nirmatrelvir/ Ritonavir (Paxlovid™)* | P.O. | 300/100mg na 12 ur | 5 | <ul style="list-style-type: none"> • številne interakcije! • polovični odmerek nirmatrelvirja pri OGF 59–30 ml/min; • kontraindiciran pri OGF <30 ml/min; • ne bolnikom s hudo okvaro jeter (Child -Pugh C) • ne za nosečnice ali doječe matere • vsebuje laktozo • pri bolnikih s HIV okužbo, obvezen posvet z infektologom, ki se ukvarja s HIV |
| Remdesivir (Veklury™)** | I.V. | 1. dan: 200 mg 2.–3. dan: 100 mg/24 ur | 3 | <ul style="list-style-type: none"> • priporoča se kontrola jetrnih testov; • HCQ ga inaktivira |
| COVID-19 pljučnica s hipoksemijo | | | | |
| Remdesivir | I.V. | 1. dan: 200 mg 2.–5. dan: 100 mg/24 ur | 5 | <ul style="list-style-type: none"> • priporoča se kontrola jetrnih testov; • HCQ ga inaktivira |
| Deksametazon*** | 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"> • paziti na hiperglikemijo; • pred uvedbo preveri HBV status; • pri eozinofiliji odvzeti serologijo na Strongyloides: |
| Tocilizumab (Roactemra™)*** | I.V. | 8 mg/kg (do največ 800 mg) dodamo glukokortikoidom | Največ 2 odmerka v razmaku najmanj 8h | <ul style="list-style-type: none"> • 2. linija zdravljenja: če se bolnik hitro dihalno slabša kljub glukokortikoidom • jetrni encimi <10x zgornje meje • nevtrofilni levkociti vsaj 1 x 10⁹/L • trombociti vsaj 50 x 10⁹/L • pred uvedbo preveriti HBV status • pri eozinofiliji odvzeti serologijo na Strongyloides |

HCC – hidroksiklorokin, OGF – ocena glomerularne filtracije; ALT – alanin transaminaza; AF – alkalna fosfataza; HD – nadomestno zdravljenje s hemodializo; INR – mednarodno normalizirano razmerje (*angl.* international normalised ratio); HBV – virus hepatitisa B

Opozorila:

*Interakcije lahko preverite na <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

**Pred dajanjem zdravil nosečnicam ali doječim materam svetujemo posvet s porodničarjem ali pediatrom z izkušnjami z zdravljenjem covid-19.

***Pri imunosupresivih se lahko v večji meri pojavljajo bakterijske, druge virusne in glivne okužbe, zato svetujemo pazljivo klinično spremljanje.

3. Predpisovanje antibiotikov pri bolnikih s COVIDOM-19

Pri bolnikih s covidom-19 je antibiotično zdravljenje indicirano v primeru sočasne bakterijske okužbe (koinfekcija) ali bakterijske okužbe, ki nastane v poteku bolezni (superinfekcija).

Sistematični pregled objavljenih raziskav o bakterijskih okužbah pri covidu-19 je pokazal, da je teh okužb sorazmerno malo. Rutinsko predpisovanje antibiotikov zato pri večini bolnikov s covidom-19, zlasti v začetnem obdobju bolezni, ni indicirano. Antibiotiki naj ne bodo usmerjeni proti povzročiteljem atipične pljučnice, razen, če ne gre za hudo bolnega bolnika, izbira pa naj sledi smernicam za antibiotično zdravljenje zunajbolnišnične pljučnice. Posebej se moramo zaradi kardiotsičnosti izogibati fluorokinolom in makrolidnim antibiotikom. Antibiotično zdravljenje je treba ob izboljšanju po petih dneh ukiniti. Če se izkaže, da bakterijska okužba ni verjetna, antibiotik takoj ukine. Laboratorijski pokazatelji vnetja nam pri diagnozi sočasne bakterijske okužbe ne povedo dosti, bolj pomembna je ocena kliničnega stanja. Velika koncentracija CRP je lahko prisotna pri covidu-19 brez bakterijske okužbe, medtem ko majhna koncentracija z večjo verjetnostjo izključuje bakterijsko okužbo. Prokalcitonin (PCT) je morda nekoliko boljši označevalec bakterijske okužbe, a mejna vrednost za bakterijsko okužbo pri bolnikih s covidom-19 ni znana.

A. Sočasna okužba

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

- v večini primerov predpišemo amoksisilin 500 mg/8 ur per os;
- pri starejših z resnimi kroničnimi boleznimi se lahko odločimo za 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.

B. 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 (npr. kronična pljučna bolezen poveča verjetnost okužbe s *Pseudomonas aeruginosa*), epidemiološke okoliščine (stik z bolnikom, ki je koloniziran z odpornimi bakterijami, bivanje v negovalni ustanovi, premestitev iz druge bolnišnice, premestitev iz druge bolnišnice v tujini ipd.)

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

OPOMBE:

1. Součinkovanja zdravila nirmatrelvir/ritonavir

Med zdravljenjem z zdravilom Paxlovid™ ® je treba preverjati sočasna zdravila in bolnika spremljati glede neželenih učinkov, povezanih s sočasno dajanimi zdravili. Treba je upoštevati možnost medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (induktorji ali zaviralci CYP3A4), zlasti tistimi, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A4 in katerih zvišane koncentracije so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi reakcijami ter tistimi, ki so močni induktorji CYP3A4, kjer bi bile pomembno znižane koncentracije nirmatrelvir/ritonavirja v plazmi lahko povezane z morebitno izgubo virološkega odziva in možno odpornostjo. Zdravilo Paxlovid™ ® je zaviralec CYP3A4 in lahko zviša plazemske koncentracije zdravil, ki se v glavnem presnavljajo preko CYP3A4, zato je sočasno dajanje nirmatrelvir/ritonavirja z zdravili, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A4 in katerih zvišane koncentracije v plazmi so povezane z resnimi in/ali življenjsko ogrožajočimi neželenimi učinki, kontraindicirano. Ritonavir ima veliko afiniteto za več izooblik citokroma P450 (CYP) in lahko zavira oksidacijo v naslednjem vrstnem redu: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir ima tudi veliko afiniteto za P-glikoprotein (P-gp) in lahko zavira ta prenašalec. Ritonavir lahko inducira glukuronidacijo in oksidacijo preko CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19, s čimer poveča biotransformacijo nekaterih zdravil, ki se presnavljajo po teh poteh, in lahko povzroči zmanjšanje sistemske izpostavljenosti tem zdravilom, kar lahko zmanjša oz. skrajša njihov terapevtski učinek. Sočasno dajanje drugih substratov CYP3A4, ki bi lahko privedlo do potencialno pomembnega medsebojnega delovanja, pride v poštev samo, če koristi odtehtajo tveganja. Nirmatrelvir in ritonavir sta substrata CYP3A4, zato zdravila, ki inducirajo CYP3A4, lahko znižajo koncentracije nirmatrelvirja in ritonavirja v plazmi ter zmanjšajo terapevtski učinek zdravila Paxlovid™ ®. Zdravljenja ne smemo začeti takoj po prekinitvi zdravljenja z induktorji CYP3A4 zaradi zapoznelega prenehanja delovanja nedavno ukinjenega zdravila.

Spodnji seznam zdravil služi kot okvirna smernica in ne pomeni celovitega seznama vseh možnih zdravil, ki so kontraindicirana skupaj z zdravilom Paxlovid™ .®

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1: alfuzosin,
- Analgetiki: petidin, propoksifen
- Antianginozna zdravila: ranolazin
- Antiaritmiki: amiodaron, bepridil, dronedaron, enkainid, flekainid, propafenon, kinidin

- Antibiotiki: fusidna kislina, rifampicin
 - Antikonvulzivi: karbamazepin, fenobarbital, fenitoin
 - Zdravila proti putiki: kolhicin
 - Antihistaminiki: astemizol, terfenadin
 - Antipsihotiki/nevroleptiki: lurasidon, pimoziid, klozapin, kvetiapin
 - Derivati alkaloidov ergot: dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin
 - Zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil: cisaprid
 - Zdravila rastlinskega izvora: šentjanževka (*Hypericum perforatum*)
 - Zdravila za spreminjanje ravni serumskih lipidov:
 - o Zaviralci reduktaze HMG-CoA: lovastatin, simvastatin
 - o Zaviralci mikrosomske prenašalne beljakovine za trigliceride (MTTP – microsomal triglyceride transfer protein): lomitapid
 - Zaviralci PDE5: avanafil, sildenafil, vardenafil
 - Sedativi/hipnotiki: klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, peroralni midazolam in triazolam
- Zdravila proti raku: neratinib, venetoklaks
- Če zdravstveno stanje bolnika dopušča, lahko zdravila za čas zdravljenja s Paxlovid™ om tudi ukinemo.

2. Ukrepi za preprečitev reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih s covidom-19, ki potrebujejo glukokortikoide (49–51).

Za preprečitev reaktivacije HBV je pri vseh bolnikih ob uvedbi GK potrebno dosledno upoštevati naslednja priporočila:

- testirati na anti-HBc. V laboratoriju nato avtomatično opravijo stopenjsko testiranje glede na izvid anti-HBc (dodatno HBsAg, anti-HBs).
- Pri vseh bolnikih s COVID-19, ki jih zdravimo z GK in imajo pozitiven izvid HBsAg, morajo v laboratoriju dodatno narediti še test HBV DNA .
- O vseh bolnikih s covidom-19, ki jih zdravimo z GK in imajo pozitiven izvid HBV DNA, se mora lečeči zdravnik v bolnišnici posvetovati z infektologom za virusne hepatitise (seznam infektologov za virusni hepatitis, pristojnih za posamezno bolnišnico, je dostopen na Kliniki za infekcijske bolezni in vročinska stanja v Ljubljani).

Uredila: izr. prof. dr. Tatjana Lejko Zupanc, dr. med (za strokovni kolegij Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja)

