

Covid-19: kaj je dobro, da ve vsak zdravnik

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL
Medicinska fakulteta, UL

Prenos okužbe z novim koronavirusom

Covid-19 je zelo kužna bolezen. Ena oseba s covid-19 lahko okuži od 2 do 3 zdrave osebe. To, t. i. reprodukcijsko število, pa je odvisno od števila okuženih ter predvsem od preventivnih ukrepov v posameznem področju oz. državi in od stopnje upoštevanja tovrstnih ukrepov vsakega posameznika. Gre za kapljičen in kontakten prenos okužbe. Virusno RNA so našli tudi v blatu (5. dan po začetku simptomov in znakov bolezni v trajanju 4–5 tednov), vse več je dokazov, da se aktivno razmnožuje v črevesju, vendar zaenkrat ni objavljenih primerov fekalno-oralnega prenosa. S Kitajske prihajajo že prva poročila, da je možen vertikalni prenos, vendar je bil izid bolezni pri vseh novorojenčkih do sedaj zelo dober (1). Virusno RNA so našli tudi v krvi, serumu, slini in urinu. S transfuzijo darovane krvi se virus še ni prenesel.

S povečevanjem števila okuženih je vse več kontaminiranih površin, zato je, poleg zaščite pred kapljičnim prenosom, potrebna velika pozornost tudi za preprečevanje morebitnih kontaktnih prenosov.

Zaenkrat ni dokazov, da bi se virus vsesplošno prenašal aerogeno, torej izven kapljic ob kašljanju ali kihanju. Pri tem so izjeme določeni, za sluznice agresivnejši medicinski posegi, kot so npr. intubacija, bronhoskopija, zobozdravstveni posegi, pa tudi jemanje brisa nosno-žrelnega prostora ali aspirata sapnice. Pri jemanju brisa in/ali aspirata je treba uporabiti: masko FFP3, zaščitna očala, nitrilne rokavice, kapo in vodo-odporni plašč (2–4).

Testiranje

Testirati je treba:

- osebe s sumom na covid-19, pri katerih je potrebna hospitalizacija;
- simptomatske osebe iz skupin s tveganjem za hujši potek bolezni:
 - starejši od 60 let;
 - s ko-morbidnostmi;
 - z imunskimi motnjami;
- če je v gospodinjstvu več oseb z okužbo dihal in
- po presoji izbranega zdravnika oz. pediatra (npr. tudi mlajše simptomatske osebe, če nimajo možnosti izolacije in živijo v skupnosti z ranljivimi osebami ali živijo z osebami, ki ne morejo ostati doma, npr. zaradi delovnih obveznosti v zdravstvu, DSO-jih itd.).

Nošenje zaščitnih mask pri zdravstvenih delavcih

Smo v obdobju epidemije, ko je vsak pacient, ki vstopi v zdravstveni sistem, potencialno lahko okužen z novim koronavirusom. Vsem pacientom je ob prvem stiku potrebno namestiti zaščitno masko, ki jo prejme v zdravstveni ustanovi. Vsi zdravstveni delavci moramo na delovnem mestu nositi zaščitne maske (vrsta varovalne opreme je odvisna od dejavnosti; npr. za pregled bolnika v ambulanti, brez odvzema brisa, je treba uporabiti kirurško masko IIR z zaščito za oči, rokavice za enkratno uporabo in vodo-odporni plašč).

Uporaba zaščitnih mask v javnem življenju

Ob doslednem vzdrževanju ustrezne socialne distance v zunanem okolju uporaba mask ni smiselna, saj nimamo na voljo ustreznih raziskav, ki bi utemeljile smiselnost vsesplošnega nošenja mask v javnosti, zlasti na prostem.

Osebam iz tveganih skupin še posebno svetujemo, da se držujejo doma. V skrajnih primerih, če imajo neodložljive nujne opravke in so namenjene v prostore, kjer lahko pričakujejo več ljudi, morajo obvezno nositi zaščitne maske. To sicer sedaj velja za vse nas. Najverjetneje bomo v zaprtih prostorih nosili maske še kar nekaj časa. Zelo pomembno je, da maske uporabljajo pravilno, po navodilih MZ in NIJZ.

Ljudje s simptomi in znaki bolezni dihal morajo biti v izolaciji! Če morajo na pregled k zdravniku, naj si, preden vstopijo v ambulanto, nadenejo masko.

S povečevanjem okužene populacije se povečuje možnost potencialne kontaminacije površin v javnih prostorih in tega se moramo ves čas zavedati: čim manj dotikanja površin in predmetov, čim manj dotikanja oči, nosu, ust, obrazne maske ter seveda umivati in razkuževati si roke.

Inkubacija

Inkubacija traja od 2 do 14 dni, v povprečju od 4 do 6 dni. Testiranje v obdobju inkubacije, še posebej prve dni po izpostavitvi, lahko poda lažno negativni izvid – okuženi smo, test pa še ni zaznal naše okužbe.

Klinična slika bolezni

Žal ni nobenih specifičnih bolezenskih simptomov in znakov, po katerih bi covid-19 lahko razlikovali od ostalih virusnih okužb dihal, kot sta npr. gripa in prehlad. Bolezen večinoma poteka subakutno z različnimi simptomi in znaki (Tabela 1) (5, 6). Rezultati metaanalize objavljenih raziskav kažejo, da so bile najpogostejše manifestacije vročina (88,5 %–88,7 %), kašelj (57,6–68,6 %) in dispneja (21,9–45,6 %) (7). V objavljeni raziskavi do sedaj največje populacije preiskovancev so deleži posameznih bolezenskih simptomov in znakov prikazani v Tabeli 1. Oboleli lahko zaznajo tudi spremenjen voh (85,6 %) in okus (88 %). Motnje voaha so v 11,8 % na splošno prvi simptom covid-19. Pogostejše so pri ženskah. Anosmia in ageusia sta pomembna simptoma covid-19. Morda gre za prizadetost osrednjega živčevja, vendar tovrstna povezava še ni raziskana in potrebuje nadaljnjo opredelitev (8). Pacienti skoraj nikoli niso imeli povečanih nebnic, povečanih podkožnih bezgavk na vratu ali kožnega izpuščaja.

Če se pojavi težko dihanje pri bolniku, ki se zdravi s simptomi in znaki covid-19 v domačem okolju, je to znak, da je bolezen prešla v »nevarno fazo« – verjetno pljučnico, povzročeno s SARS-CoV-2 (covid pljučnica). Takrat je nujno potrebno ponovno poklicati osebnega (ali dežurnega) zdravnika, da oceni, ali pacient potrebuje zdravniški pregled ter testiranje, če le-to še ni bilo opravljeno, in napotitev v bolnišnico. Če so ob sprejemu v bolnišnico hkrati prisotni tahipneja > 24/min, levkopenija in intersticijske spremembe na rentgenskem posnetku pljuč, obstaja velika verjetnost za hud potek bolezni (9).

Pri 80 % zbolelih bolezen poteka blago do zmerno, pri 15 % je potek hud in pri 5 % kritičen. Skoraj pri polovici kritično bolnih se bolezen konča s smrtnim izhodom. Pri od 10 do 15 % oseb z blago in zmerno prizadetostjo bolezen lahko napreduje v hujšo obliko, od 15 do 20 % hudo bolnih pa lahko postane kritično bolnih. Pri tistih z blagim potekom boleznimi simptomi in znaki izzvenijo v obdobju do dveh tednov, pri hudo bolnih v obdobju dveh do štirih tednov in pri preživelih kritično bolnih v obdobju treh do šestih tednov. Vsi umrli pacienti so preminili v obdobju dveh do osmih tednov po začetku boleznimi.

Stopnja smrtnosti pri obolelih (angl. case fatality rate) je največja v starosti nad 80 let. Gre nedvomno za infekcijsko bolezen,

katere potek in prognoza sta povezani s starostjo pacienta (angl. age-related disease). Vendar pa lahko bolezen poteka v hudi in kritični obliki tudi pri mlajših osebah. Vsak posameznik je svet zase, zato moramo biti previdni. Rezultati raziskav so tudi potrdili, da je bila smrtnost pacientov s covid-19 odvisna od organizacije zdravstva in usposobljenosti zdravstvenih delavcev v določeni državi. Ker ne vemo, koliko je brezsimptomnih in koliko blago bolnih, so ocene glede smrtnosti zelo različne, pogosto pretirane. Trenutne ocene so med 2 % in 3 %.

TABELA 1. Delež bolezenskih simptomov in znakov ter slikovnih in laboratorijski nenormalnosti v največji do sedaj objavljene klinični raziskavi (5). Težina boleznimi je bila opredeljena glede na priporočila ameriškega torakalnega združenja (6).

Klinični simptomi	Vse oblike boleznimi	Kritična oblika boleznimi	Blaga oblika boleznimi
Vročina, %	88,7	91,9	88,1
Kašelj, %	67,8	70,5	67,3
Utrujenost, %	38,1	39,9	37,8
Produktivni kašelj, %	33,7	35,3	33,4
Zahidanost, %	18,7	37,6	15,1
Mialgije ali artralgiije, %	14,9	17,3	14,5
Boleče grlo, %	13,9	13,3	14,0
Glavobol, %	13,6	15,0	13,4
Mrzlice, %	11,5	15,0	10,8
Slabost ali bruhanje, %	5,0	6,9	4,6
Zamašen nos, %	4,8	3,5	5,1
Driska, %	3,8	5,8	3,5
Radiološki izvidi			
Nepravilnosti na rentgenski sliki, %	59,1	76,7	54,2
Nepravilnosti na CT sliki, %	86,2	94,6	84,4
Laboratorijski izvidi			
Levkociti < 4.000 / mm ³ , %	33,7	61,1	28,1
Limfociti < 1.500 / mm ³ , %	83,2	96,1	80,4
Trombociti < 150.000 / mm ³ , %	36,2	57,7	31,6
C-reaktivni protein μ 10 mg/L, %	60,7	81,5	56,4
Laktatna dehidrogenaza >4,2 μ kat/L, %	41,0	58,1	37,1
AST > 0.67 μ kat/L, %	22,2	39,4	18,2
D-dimer > 500 μ g/L, %	46,6	59,6	43,2

AST = aspartat aminotransferaza

Dejavniki tveganja za hujši potek boleznimi

Najpomembnejši dejavnik tveganja je starost. Starejše osebe so bolj dovzetne za okužbo, poleg tega pa pri njih boleznimi poteka v hujši obliki. V starosti nad 70 let, sploh pa v obdobju nad 80 let, je smrtnost največja. Glede na podatke italijanskega nacionalnega inštituta za javno zdravje je analiza prvih 2003 smrtnih primerov pokazala, da je bila poprečna starost umrlih 80,5 let (IQR 74,3 – 85,9). ‘Samo’ 17 (0,8 %) umrlih je bilo starih manj kot 49 let, 87,7 % pa jih je bilo starejših od 70 let (10). Poleg starosti so kot dejavnik tveganja pomembne pred-

vsem komorbidnosti, še posebej visok krvni tlak in sladkorna bolezen. V Tabeli 2 so v deležih prikazani tovrstni rezultati do sedaj največje klinične raziskave, žal še brez natančnejše statistične analize (11).

Klinična klasifikacija

Do danes mednarodno sprejete klinične razvrstitve glede na stopnjo boleznimi covid-19 še ni na voljo. Wang in sod. so uporabili razvrstitev, ki temelji na štirih kategorijah (Tabela 3) (12).

TABELA 2. Komorbidnosti so dejavniki tveganja za hujši potek bolezni (11).

	Vse oblike bolezni	Kritična oblika bolezni	Blaga oblika bolezni
KOPB, %	1,1	3,5	0,6
Sladkorna bolezen, %	7,4	16,2	5,7
Povišan krvni tlak, %	15,0	23,7	13,4
Koronarna srčna bolezen, %	2,5	5,8	1,8
Cerebrovaskularna bolezen, %	1,4	2,3	1,2
hepatitis B, %	2,1	0,6	2,4
Rakava bolezen, %	0,9	1,7	0,8
Kronična ledvična bolezen, %	0,7	1,7	0,5
imunsko pomanjkljivost, %	0,2	0	0,2

KOPB = kronična obstruktivna pljučna bolezen

TABELA 3. Klinična klasifikacija covid-19, prirejena po Wangu in sod. (12).

Klasifikacija	Klinična slika	Komentar
Brezsimptomna	Brez.	3,5
Blaga	Blagi simptomi in znaki bolezni brez pljučnice.	Sprejem v bolnišnico ni potreben.
Zmerna	Covid pljučnica brez hipoksemije.	Sprejem na navadni oddelek.
Huda	Covid pljučnica s hipoksemijo: saturacija $\leq 92\%$, plinska analiza: PaO ₂ < 8kPa in/ali PCO ₂ > 6.7kPa.	Sprejem na navadni oddelek.
Kritična	Eden od: dihalna odpoved in potreba po umetnem predihavanju. Šok z odpovedjo organov in potrebo po zdravljenju v EIZ.	Potreben je poostren nadzor ev. poglobljanja hipoksemije (NEWS2).

NEWS = angl. *National Early Warning Score*; EIZ = enota intenzivnega zdravljenja

Brezsimptomna okužba

Glede na rezultate maloštevilnih raziskav zaenkrat ocenjujemo, da ima okrog od 20 do 40 % oseb brezsimptomno okužbo (glej še pri »Serološki testi«). Brezsimptomne okužene osebe lahko prenašajo novi koronavirus. Glede na raziskave na Nizozemskem in v Italiji se virusno breme v brisih nosno-žrelnega predela med brezsimptomnimi in simptomatskimi osebami ne razlikuje. Res pa je, da brezsimptomne osebe ne kašljajo/kihajo/smrkajo in zato okužbo v javnem življenju širijo v manjši meri kot simptomatske osebe (ne smemo pozabiti na kontaktni prenos), pri tesnih stikih pa so tovrstni prenosi tudi zelo pomembni (npr. partnerski odnos) (13). Če brezsimptomne osebe testiramo in imajo pozitiven bris, je predviden čas izolacije in vrnitev na delovno mesto 14 dni od pozitivnega brisa. Če se zdravstvene težave pojavijo po odvzemu brisa asimptomatske osebe, je potrebno upoštevati pravilo, ki velja za paciente s covid-19 (glej »Trajanje izolacije«).

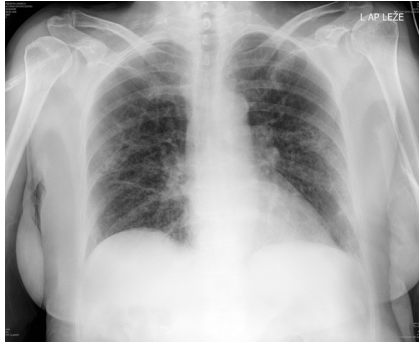
Laboratorijski izvidi

Deleži laboratorijskih kazalcev pri pacientih s covid-19 so prikazani v Tabeli 1. Navadno je prisoten zmerno povečan C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin (PCT) je v normalnem območju (po 10 dneh se lahko poveča tudi brez bakterijske superinfekcije), pogosto je prisotna limfopenija, nekoliko manj pogosto levkopenija in trombocitopenija, relativno pogosto sta povečana laktatna dehidrogenaza (LDH) in D-dimer, redkeje pa

so povečane ravni aminotransferaz. Napovedovalci hujšega poteka bolezni so visok CRP (> 100 mg/L), izrazita limfopenija (< 800/mm³) ter visoke vrednosti: D-dimera (> 1000 µg/L; poveča se okrog 10. dne bolezni), LDH (> 4,2 µkat/L), CPK (dvakrat nad normalno vrednostjo) in feritina (> 500 µg/L) (11, 14).

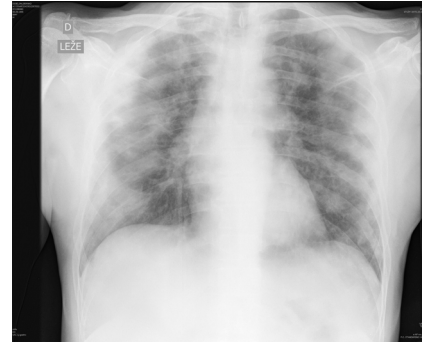
Slikovne preiskave

Deleži prisotnosti nenormalnih sprememb na slikovnih preiskavah so prikazani v Tabeli 1. Pri bolnikih s covid-19 so na rentgenskem posnetku pljuč prisotne spremembe, ki so značilne za atipično pljučnico. Posebnost pri covid-19 je, da so infiltrati razporejeni sprva periferno, eno- ali obojestransko. Z napredovanjem bolezni postanejo infiltrati bolj centralno in difuzno razporejeni in iz intersticijskega vzorca prehajajo v alveolarnega (Sliki 1 in 2). Na CT pljuč so vidni značilni obojestranski infiltrati mlečnega stekla z/brez konsolidacij, ki se večinoma pojavljajo bolj v bazalnih delih pljuč in bolj periferno ob plevri (Sliki 3 in 4) (15).



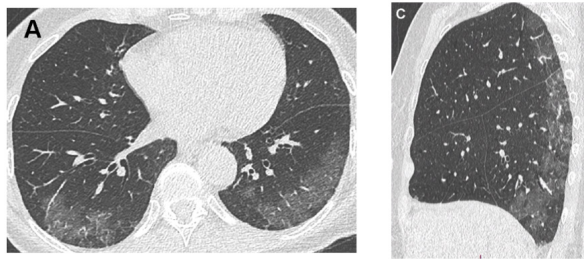
Slika 1

64-letni pacient, brez pridruženih kroničnih bolezni, v dobri kondiciji. Rentgenska slika, ki je bila opravljena 12. dan bolezni, kaže obojestransko pljučnico z intersticijsko-alveolarnimi zgoščitvami, ki ležijo pretežno periferno v obeh pljučih krilih, skladno z diagnozo covid-19. Ob tem je bil pacient febrilen, tahipnoičen, suho je kašljal imel občutek teže v prsnem košu in potreboval je 35 % venturijevo masko. Pacient se je zdravil na navadnem oddelku Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL in je bil odpuščen v izboljššanem stanju.



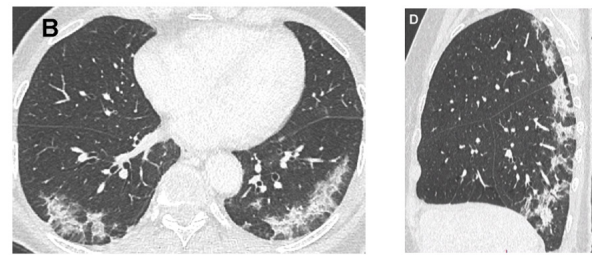
Slika 2

63-letna pacientka, brez pridruženih kroničnih bolezni, v dobri kondiciji. Kontrolna rentgenska slika je bila napravljena 14. dan bolezni, ko je bila klinična slika najbolj izražena (dispneja, kašelj, vročina, 35 % venturijeve maska), kjer je viden progres difuznih intersticijsko-alveolarnih zgoščitvev, ki ležijo pretežno periferno v srednjih pljučnih poljih. Pacientka se je zdravila na navadnem oddelku Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL in je bila odpuščena v izboljššanem stanju.



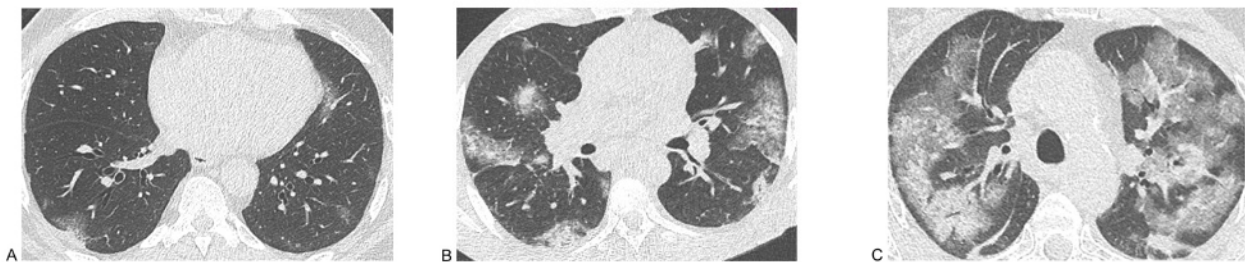
Slika 3: A in C

71 let stara pacientka s 5-dnevno anamnezo vročine in kašlja.



Slika 3: B in D

Evolucija bolezni 6 dni kasneje: linearne konsolidacije, ki so značilne za organizirajočo pljučnico.



Slika 4:

A, blaga oblika bolezni. B, zmerna oblika bolezni. C, huda oblika bolezni.

Vir: Revel MP. 2020 (15)

Trajanje izolacije oseb s sumom na covid-19 ali s potrjeno boleznijo

(Velja za splošno javnost; priporočila za zdravstvene delavce poglejte na spletnih straneh MZ RS – »Za izvajalce zdravstvene dejavnosti« in NIJZ – »Navodila za strokovno javnost«.)

Povezava na MZ: <https://www.gov.si teme/koronavirus/za-izvajalce-zdravstvene-dejavnosti/>

Bolniki s sumom na covid-19, pri katerih nismo naredili brisa: Predviden čas izolacije in vrnitev na delovno mesto je 14 dni od umiritve* simptomov in znakov bolezni.

Bolniki s covid-19, ko zaradi blagega poteka bolezni hospitalizacija ni potrebna: Predviden čas izolacije in vrnitev na delovno mesto je 14 dni od umiritve* simptomov in znakov bolezni. Kontrolni brisi niso potrebni.

Hujši potek bolezni, zaradi katerega je potrebna hospitalizacija: Pacienta po odpustu spremljamo po telefonu ali s telemetrijo

in se dogovorimo za kontrolni bris, ki ga naredimo 15. dan od umiritve* simptomov in znakov bolezni. Če je bris še pozitiven, ga ponovimo čez 7 dni. Pacient ostane v izolaciji do dveh negativnih brisov v razmiku vsaj 24 ur, nato se lahko vrne na delovno mesto.

Bolniki, ki so preboleli okužbo, naj še naprej upoštevajo vsa navodila, ki so podana za splošno populacijo za preprečevanje širjenja epidemije: razkuževanje in umivanje rok, prepoved družjenja itd.

Komentar: Zavedati se moramo, da so to trenutna priporočila, ki se z novimi spoznanji lahko spremenijo. Za vsa priporočila pa na splošno velja, da v določenih posebnih okoliščinah lahko ravnamo tudi drugače, bolj racionalno in pragmatično.

V oklepaju je navedena literatura glede prenosa virusa, povezanosti virusnega bremena in težavnosti bolezni, problemi glede kužnosti itd. (2-4, 13, 16).

*Umiritve simptomov in znakov bolezni pomeni: brez vročine, umiritve kašlja (rekonvalescenti lahko sicer kašljajo/pokašljujejo še dlje časa).

Strategija preprečevanja in obvladovanja covid-19 v domovih starejših občanov (DSO)

V Tabeli 4 je prikazan primer izbruha bolezni v domu za dolgotrajno oskrbo v King County, Washington DC, ZDA. Po odkritju prvega primera je v treh tednih zbolelo 167 oseb: 101 stanovalci, 50 zdravstvenih delavcev in 16 obiskovalcev. Med stanovalci je bila smrtnost 33,7 % (17). Potrebni so vsi napori, da virus ne pride v te zavode, ker se zelo hitro in obsežno razširi. Če pa pride, je treba takoj organizirati tri območja:

1. Zdravi oskrbovanci,
2. Sum na covid-19 in
3. Covid-19.

Če se le da, naj stanovalci ostanejo v DSO, sicer pa so potrebni drugi scenariji. Vse o oskrbi brez prisotnosti covid-19, oskrbi po izbruhu covid-19, o izobraževalnih vsebinah, navodilih za izvajalce in o paliativi lahko preberete na spletni strani – Socialnovarstveni zavodi:

https://www.kclj.si/index.php?dir=/strokovna_javnost/socialnovarstveni_zavodi

TABELA 4. Izbruh covid-19 v domu za dolgotrajno oskrbo v King County, Washington DC, ZDA (17).

Starost in ko-morbidnosti	Državljeni (n=101)	Zdravstveni delavci (n=50)	Obiskovalci (n=16)
Starost (mediana)	83 (51-100)	43,5 (21-79)	62,5 (52-88)
Ženske, %	68,3	76	31,2
Hospitalizirani, %	54,5	6,0	50,0
Smrti, %	33,7	0	6,2
Komorbidnosti, %			
Povišan krvni tlak	67,3	8,0	12,5
Krvožilne bolezni	60,4	8,0	18,8
Ledvične bolezni	40,6	0	12,5
Sladkorna bolezen	31,7	10,0	6,2
Prekomerna telesna teža	30,7	6,0	18,8
Pljučne bolezni	31,7	4,0	12,5

Potek bolezni pri otrocih

Tudi otroci lahko zbolijo s covid-19, vendar redkeje kot odrasli in v bolj blagi obliki. »Po navedbah kolegice pediatrinje infektologinje Tine Plankar Srovin okužba pri otrocih v okoli 15 % poteka brezsimptomno, pri simptomatskih pa večinoma v blagi obliki. V objavljenih raziskavah je manj kot 3 % otrok potrebovalo zdravljenje s kisikom. Nekaj otrok je bilo kritično bolnih, vendar so vsi ti imeli še druge pridružene bolezni. Pri otrocih, starih manj kot 10 let, ni bilo opisanih smrtnih primerov zaradi covid-19, smrtnost v starostni skupni od 10 do 19 let je bila manj kot 0,2 %. Otroci največkrat kašljajo, imajo bolečine v žrelu in telesno temperaturo do 38 °C. Bolezen se lahko začne tudi kot driska ali bruhanje. Ker otroci večinoma prebolevaljo okužbo v blagi obliki in jih bolezen ne 'položi v posteljo', so zaradi tega pomembni prenašalci virusa oz. izvor okužbe v družini. Zato je izredno pomembno, da družina upošteva načela 14-dnevne izolacije in s tem prepreči prenos bolezni na t. i. ranljive skupine ljudi.«

Diagnostika

Pomembna je hitra diagnostika, ki temelji na klinični sliki, laboratorijskih izvidih in slikovnih preiskavah, vendar so vse te preiskave nespecifične. Zlati standard za dokazano bolezen je

pozitiven molekularno biološki test iz kužnih dihal. Najpogosteje odvezamo bris nosno-žrelnega prostora.

Prof. dr. Miroslav Petrovec z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo MF UL: »V primeru, da ne potrebujemo diagnostike za druge respiratorne viruse (virus influence, respiratorni sincicijski virus itd.), je primerna kužnina tudi odvzem ustnega dela žrela. Najbolj priporočamo krtačaste (angl. flocked swab) brise, ki jih v laboratorij dostavimo v transportnem gojišču. Prisotnost virusa zanesljivo dokažemo z dokazom virusne nukleinske kisline RNK, z metodo PCR v realnem času.«

Covid-19 in negativen izvid prvega brisa nosno-žrelnega prostora

Izvid brisa nosno-žrelnega prostora je včasih pri pacientu s covid-19 lahko tudi negativen. To ni pogosto, zgodi pa se predvsem takrat, ko pride pacient v bolnišnico relativno pozno v poteku bolezni, običajno z napredovalo okužbo spodnjih dihal (covid pljučnica). Vzrok je lahko nepravilno odvzet bris ali pa premajhna količina virusa v kužnini (18). Pri tovrstnih pacientih, še posebno pri jasnem epidemiološkem podatku, sumljivi klinični sliki, slikovnih preiskavah in laboratorijskih izvidih (glej še Tabelo 1 ter Slike 1–4), je treba ponoviti oz. včasih tudi

ponavljati bris nosno-žrelnega prostora. »Sumljivi« laboratorijski izvidi so: normalen PCT, povečan CRP (od 50 do 300 mg/L) in limfopenija (najpogostejši odkloni od normalnih izvidov), lahko pa je prisotna tudi trombocitopenija, povečan LDH, D-dimer, feritin itd. (19). Če bolnik produktivno kašlja, pošljemo na molekularni test izmeček, lahko pa tudi, ob ustreznih zaščitni, aspirat sapnice.

Hitri testi

Zaenkrat hitrih testov ne uporabljamo, ker še niso dovolj zanesljivi.

Serološki testi

Komercialnih testov še ni na voljo, vendar jih kmalu pričakujemo. Zelo pomembni bodo za obvladovanje epidemije. Z njimi bomo lahko:

1. opredelili seroprevalenco,
2. ugotovili kolikšen delež prebivalstva je bil izpostavljen virusu (brezsptomno oz. z neobičajno klinično sliko),
3. opredelili osebe z veliko koncentracijo protiteles, ki bodo potencialni darovalci rekonvalescentnega seruma za zdravljenje.
4. opravili presejanje zdravstvenih delavcev, da bi ugotovili imunost.

Eden od problemov seroloških testov je križna reaktivnost z drugimi koronavirusi.

Zdravljenje covid-19

Glede na poznavanje življenjskega kroga virusa imamo na voljo tri mesta (tarče) delovanja: vstopanje virusa v celico, zaviranje virusne proteaze in RNA polimeraze. Z raziskavami dokazanega učinkovitega zdravila ne poznamo, nobeno od zdravil, ki delujejo na zgoraj omenjene tarče, tudi ni registrirano za zdravljenje covid-19. Tako je na prvem mestu, žal, podporno zdravljenje. Trenutno pa poleg podpornega zdravljenja uporabljamo eksperimentalni režime zdravljenja za točno določene paciente.

Kratek pregled eksperimentalnih zdravil, ki jih trenutno uporabljamo na oddelkih Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja (razen azitromicina) in pregled literature

Lopinavir/ritonavir (ritonavir ima vlogo ojačevalca delovanja lopinavira in sam nima farmakološkega učinka): Na voljo imamo rezultate prve randomizirane klinične raziskave, opravljene pri 199 pacientih, ki kažejo, da zdravljenje hudih oblik bolezni covid-19 z lopinavirom/ritonavikom ni bilo bolj učinkovito od standardnega podpornega zdravljenja. Raziskava je bila narejena samo z omenjenim zdravilom (monoterapija), ki so ga uvedli relativno pozno (večinoma po 10. dnevu bolezni), v primerjavi s samopodpornim zdravljenjem (20).

Klorokin, hidroksiklorokin, azitromicin: Rezultati nedavne raziskave »študijev primerov« (angl. case studies) s hidroksiklorokinom z ali brez azitromicina niso pokazali jasnih kliničnih koristi, čeprav je in vitro dokazana inhibicija SARS-CoV-2. Raziskava ima tudi metodološke probleme (21). Pri isti populaciji bolnikov so avtorji prikazali, da je bil PCR na SARS-CoV-2 v brisu nosno-žrelnega prostora hitreje negativen, pogosto kar nenavadno hitro (npr. naslednji dan po uvedbi terapije), vendar niso imeli kontrolne skupine (22), zato je rezultate težko interpretirati. Rezultati majhne randomizirane klinične raziskave so pokazali, da zdravljenje s hidroksiklorokinom kaže tendence k hitrejšemu kliničnemu izboljšanju (23), skrajša tudi čas do radiološkega izboljšanja (24). Kljub pomanjkanju dokazov in kljub dejstvu, da z omenjenima zdraviloma do sedaj nismo uspeli pozdraviti nobene akutne virusne okužbe (25), je FDA po hi-

trem postopku dovolila uporabo hidroksiklorokina in klorokina za zdravljenje določenih hospitaliziranih pacientov s covid-19 (26). Vsi čakamo rezultate relevantnih randomiziranih raziskav.

Remdesivir: Učinkovino so razvili za zdravljenje ebole. Remdesivir je in vitro učinkovit proti SARS-CoV-2 (27). Izkušnje zdravljenja pacientov s covid-19 kažejo na potencialno klinično učinkovitost. Nestrpno čakamo na rezultate kontroliranih kliničnih raziskav.

Favipiravir: Je zaključevalec verige RNA polimeraze. In vitro ni zelo učinkovit proti kliničnim izolatom SARS-CoV-2. V prvi raziskavi na Kitajskem so ga primerjali z lopinavirom/ritonavikom. Avtorji so sprva navajali, da je favipiravir učinkovitejši od lopinavira/ritonavira in, da ima signifikantno manj neželenih učinkov, vendar so nato članek umaknili (28). V drugi kitajski raziskavi so ga primerjali z zdravilom arbidol (umifenovir), vendar, čeprav je šlo za randomizirano klinično raziskavo, je bila izvedba problematična, ker pred začetkom raziskave niso dobro opredelili vseh subpopulacij pacientov (29). Čakamo na rezultate dobro kontroliranih kliničnih raziskav iz Japonske.

Ker gre za eksperimentalna zdravila, ki imajo znane neželene učinke, učinkovitost pa je še vedno vprašljiva, je uvedba zdravljenja možna samo pri hospitaliziranih bolnikih. To je sklep 'Ekspertne skupine za zdravljenje covid-19' s Klinike za infekcijske bolezni in vročinska stanja UKCL.

Zdravljenje s plazmo

Zdravljenje s plazmo oz. serumom prebolevalcev nalezljivih bolezni ni novost, saj so na tak način že v prejšnjih desetletjih zdravili nekatere okužbe. Takšno plazmo imenujemo prebolevalniška plazma in jo lahko transfundiramo bolnikom, ki se borijo z okužbo, ali pa se uporablja za proizvodnjo zdravil iz krvi (koncentriranih imunoglobulinov). Zavod RS za transfuzijsko medicino, Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL in Inštitut za mikrobiologijo in imunologijo, MFUL že sodelujemo pri pripravi možnega zdravljenja s konvalescentno plazmo.

ACE zaviralci in sartani v obdobju epidemije covid-19

Doc. dr. Jana Brguljan Hitij, dr. med., v imenu Združenja za hipertenzijo in prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., v imenu Združenja kardiologov Slovenije: »Ta trenutek nimamo zanesljivih podatkov, da omenjena zdravila vplivajo na potek bolezni covid-19, zato ostaja doktrina zdravljenja s temi zdravili v obdobju epidemije nespremenjena. Bolniki, ki imajo za zdravljenje srčno-žilnih bolezni predpisane zaviralce ACE ali sartane, naj z zdravljenjem nadaljujejo«.

Zdravljenje z nesteroidnimi antirevmatiki (NSAR) v obdobju covid-19

Žiga Rotar, dr. med., v imenu konzilija kliničnega oddelka za revmatologijo: »Ker ni možno zanesljivo izključiti možnosti neugodnega vpliva NSAR na potek covid-19, je smiselno bolečine v obdobju epidemije lajšati s čistim analgetikom paracetamolom z ali brez dodatka tramadola. Pri poslabšanju revmatološke bolezni, ki se zdravi v prvi vrsti z NSAR, naj se bolniki držijo ustaljenih navodil lečečega revmatologa«.

Pacient s sladkorno boleznijo in covid-19

Prof. Andrej Janež, dr. med., v imenu konzilija kliničnega oddelka za endokrinologijo in diabetes, UKCL: »Osebe s sladkorno boleznijo niso bolj dovzetne z okužbo, vendar pa, ko enkrat zbolijo, je potek bolezni hujši, še posebno, ko se zdravijo v enoti intenzivnega zdravljenja. Avtorji iz kitajskega centra

za nadzor bolezni in preventivo so objavili analizo, ki je zajela več kot 72 tisoč bolnikov s covid-19. Podatki kažejo, da je bila splošna smrtnost 2,3 %, smrtnost oseb, ki so imele sladkorno bolezen, pa 7,3 % (30). Do danes ni znano ali je razlika med sladkornimi pacienti tipa 1 in tipa 2 ter ali je razlika med dobro uravnano in slabše vodeno sladkorno bolezen. Opazovanje ob okužbah pri pacientih, ki so imeli hiperglikemijo, je dalo kar nekaj podatkov, da visoka glukoza v krvi neposredno vpliva na povečano koncentracijo glukoze tudi v bronhialni sekreciji. Raziskave, kjer je bil pljučni epitelij izpostavljen visokim vrednostim glukoze, so pokazale, da je pri virusu influence stopnja okužbe večja, replikacija virusa pa pogostejša. Na drugi strani pa povečana koncentracija glukoze zaustavlja tudi imunске odzive proti virusom. Dobra urejenost glikemije je zelo pomembna tako zaradi neposrednega učinka na pljučni epitelij kot za imunске odzive (31).

Če sladkorni pacient zbolí s covid-19 in prejemajo zdravila iz skupine SGLT-2 zaviralcev, ga je treba ob prvih simptomih in znakih bolezni ukiniti, ker je pri hujšem poteku bolezni nevarnost razvoja ketoacidoze. Številni pacienti z zmerno težkim potekom covid-19 bolezen prebolevajo doma. Zelo pomembno je čim bolj optimalno urejanje sladkorne bolezni, važno je tudi, da pacientom svetujemo uživanje dovolj tekočin, ker je preteča nevarnost dehidracije ob vročini, anoreksiji in še posebno pri bruhanju«.

Koagulopatija pri pacientih s covid-19

Tjaša Vižintin Cuderman, dr. med., v imenu kolegija Kliničnega oddelka za žilne bolezni, UKCL: »Pri pacientih s covid-19 je opisana večja nagnjenost k strjevanju krvi in razvoju diseminirane intravaskularne koagulopatije pri težjih oblikah bolezni. Verjetno je zvečano tudi tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov. Gre za več vzročen mehanizem, ki še ni povsem pojasnjen. Povezuje se s sistemskim vnetnim odzivom na okužbo, možnostjo neposredne poškodbe endotela s SARS-CoV-2 in venske staze ob akutnem obolenju. Pomembno je spremljanje vrednosti D-dimera, ki je hkrati tudi eden najpomembnejših kazalcev prognoze bolnika s covid-19. Na temelju doslej znanih podatkov je mednarodno združenje za trombozo in hemostazo izdalo priporočilo za razpoznavo in zdravljenje koagulopatije pri pacientih s covid-19. Vsem hospitaliziranim pacientom s covid-19 predpišemo preventivni odmerek nizkomolekularnega heparina, če za to ni zadržkov. Pri pacientih s težkim potekom bolezni, ki so zdravljeni v intenzivnih enotah, individualno presodimo glede zvišanja odmerka heparina do polovičnega terapevtskega odmerka (32).

Kako je z imunopatogenezo bolezni in z imunostjo po preboleli okužbi

O imunskih odzivih pri covid-19 žal vemo zelo malo.

Prof. dr. Alojz Ihan z Inštituta za mikrobiologijo in imunologijo MF UL: »Pri bolnikih s hujšim potekom bolezni opažamo izrazito zavoro adaptivnega (limfocitnega) imunskega odziva in nekontrolirano aktivacijo neadaptivnega (vnetnega) odzivanja. Pri težjem poteku bolezni (za razliko od blagega) opažamo drastično zmanjšane koncentracije limfocitov B, celic T pomagalk (CD4), citotoksičnih limfocitov T (CD8), in celic NK – zadnji dve populaciji izražata markerje izčrpanja citotoksične zmoglosti (npr. NKG2A). Povečano razmerje med koncentracijo nevtrofilcev in limfocitov napoveduje slab izid bolezni. Po drugi strani so pri bolnikih s slabim izidom bolezni zelo povečane serumske koncentracije proinflammatoryh citokinov - IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 α (CCL3) in TNF. Zlasti nivo serumskega IL-6 je dober napovedni dejavnik izida bolezni« (33).

Ne poznamo odgovore na vprašanja (34):

1. zakaj bolezen poteka hujše pri starejših;

2. ali imunski odzivi prispevajo k razvoju bolezni; pri nekaterih, kritično bolnih pacientih, lahko pride do burnih imunskih odzivov, ki uničujejo pljuča (lahko sprožijo ARDS*) in tudi druge organe – večorganska odpoved (citokinski vihar);
3. ali je oseba, ki je prebolela Covid-19, zaščitena pred ponovno okužbo (re-infekcijo) in če je, kako dolgo traja zaščita.

Po okužbi začnejo bolniki tvoriti protitelesa IgM in IgG, ki so uporabna za diagnosticiranje prebolevnikov. Ni še jasno, kakšno vlogo imajo protitelesa pri zaščiti pred boleznijo. V nekaj študijah so bolniki z večjo produkcijo protiteles imeli slabši izid – to bi lahko kazalo na možnost pojava pospeševanja bolezni s protitelesi (ADE: antibody-dependent enhancement) Podoben pojav so opisovali že pri MERS-u, tam so nevtralizacijska protitelesa (usmerjena proti virusnemu receptorju) pospeševala vstop virusa v celice. Dokler ne bomo poznali mehanizmov imunosti proti SARS-CoV-2, bo razvoj cepiva bolj kot ne ugibanje (33, 34).

*ARDS = angl. *Acute Respiratory Distress Syndrome*

Česa ne smemo spregledati?

Medicina je postala na videz enostavna. Zanima nas samo še koronavirus, kar je zelo nevarno. Ne smemo pozabiti tudi na druge infekcijske in ostale bolezni, ki se jih v obdobju covid-19 epidemije lahko zgreši (pljučna embolija, sepsa, apendicitis, miokardni infarkt, atipične pljučnice, kot je npr. Legionarska bolezen, revmatske bolezni s prizadetostjo pljučnega intersticija itd.). Če je test na novi koronavirus negativen, je treba razmišljati o drugih vzrokih bolnikovih težav, včasih pa gre tudi lahko za kombinacijo covid-19 in dodatne bolezni, še posebno pri starejših osebah. Vrniti se moramo k temeljnemu poslanstvu našega poklica: z bolnikom se je treba natančno pogovoriti, ga pregledati – bolje bomo to naredili, manj problemov bo s koronavirusom in tudi z drugimi boleznimi. Kot vemo vsi, je »zdravljenje po telefonu« lahko zelo nevarno!!!

Varovanje pacientovih osebnih podatkov

Nalezljive bolezni, ki »udarijo« tako, kot je covid-19, vzbudijo izjemno pozornost javnosti, vključno z njeno temno platjo – otekanjem informacij o bolnikih. Informacijska neodgovornost je pojav, ki mu v našem okolju ne moremo stopiti na prste in se zelo žalostno pokaže zlasti tedaj, ko gre za »razvpite« bolezni, kot je zdaj covid-19. Žal tudi sedaj opažamo, da je težko obvladati (ne)kulturo govoric, ki zlasti v primeru bolnih kolegic in kolegov iz zdravstvenih vrst završijo po bolnišnicah in tudi zunaj njih. Za vse podatke, ki jih zdravstveni delavci in drugi sodelavci pridobimo ali izvemo pri obravnavi naših pacientov, smo zavezani k poklicni molčečnosti! Temu sledi tudi »Etični kodeks«, h kateremu smo vsi zavezani.

Reference

1. Zeng L, Xia S, Yuan W et al. Neonatal Early-Onset Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Pediatr* 2020; DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.0878
2. Cai J, Sun W, Huang J et al. Indirect Virus Transmission in Cluster of COVID-19 Cases, Wenzhou, China, 2020, *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 12; 26(6). Abstract: <https://pubmed.gov/32163030>. Fulltext: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200412>
3. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med.* 2020 Mar 19; 382(12):1177-1179. Abstract: <https://pubmed.gov/32074444>. Fulltext: <https://doi.org/10.1056/NEJM2001737>

4. Chan JF, Yuan S, Kok KH et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395 (10223): 514-523. Abstract: <https://pubmed.gov/31986261>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
5. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Feb 28. doi: 10.1056/NEJMoa2002032. [Epub ahead of print]
6. Metlay IP, Waterer GW, Long AC et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 45-67.
7. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis* 2020 Mar 13:101623.
8. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Apr 6. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
9. Lian J, Jin X, Hao S et al. Analysis of Epidemiological and Clinical features in older patients with Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 25.pii:5811557. Abstract: <https://pubmed.gov/32211844>. Fulltext: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa242>
10. Livingston E, Bucher K. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA Infographic* March 17, 2020.
11. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. Abstract: <https://pubmed.gov/32171076>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
12. Wang Y, Lui Y, Liu L et al. Clinical outcome of 55 asymptomatic cases at the time of hospital admission infected with SARS-Coronavirus-2 in Shenzhen, China. *J Infect Dis* 2020 Mar 17. pii: 5807958.
13. Cereda D, Tirani M, Rovida F et al. The early phase of the COVID-19 outbreak in Lombardy, Italy. <https://arxiv.org/ftp/arxiv/papers/2003/2003.09320.pdf>
14. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. pii: 2762130.
15. Revel MP, Parkar AP, Prosch H et al. COVID-19 patients and the Radiology department-advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). Accepted for publication in *European Radiology*. April 2, 2020.
16. Liu Y, Yan LM, Wan L et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar 19. pii:S1473-3099(20)30232-2. Abstract: <https://pubmed.gov/32199493>. Fulltext: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30232-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30232-2)
17. McMichael TM, Currie DW, Clark S et al. Epidemiology of Covid-19 in Long-Term Care Facility in King Country, Washington. *N Engl J Med* 28 March 2020. Full-text: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005412>
18. Hao W. Clinical Features of Atypical 2019 Novel Coronavirus Pneumonia with and initially Negative RT-PCR Assay. *J Infect*. 2020 Feb 21. pii:S0163-4453(20)30094-3. Abstract: <https://pubmed.gov/32092387> Fulltext: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.008>
19. Sun Y, Koh V, Marimuthu K et al. Epidemiological and clinical predictors of COVID-19. *Clin Inf Dis* 2020, March 25. Pii: ciaa322.
20. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
21. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
22. <https://www.mediterranee-infection.com/wp-content/uploads/2020/03/COVID-IHU-2-1.pdf>; accessed 31st March 2020
23. Chen Z, Hu J, Zhang Z et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.03.22.20040758; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>
24. Chen J, Liu D, Li L et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (COVID-19). *J Zhejiang Univ*. 2020; Mar. (DOI 10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03)
25. Guastalegname M, Vallone A. Could chloroquine /hydroxychloroquine be harmful in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment? *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 24. pii: ciaa321. doi: 10.1093/cid/ciaa321
26. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-daily-roundup-march-30-2020>; accessed 21st March 2020
27. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30(3): 269-271.
28. Cai Q, Yang M, Liu D et al. TEMPORARY REMOVAL: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>.
29. Chen C, Huang J, Yin P et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>. This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should not be used to guide clinical practice.
30. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print] No abstract available.
31. Philips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med*. 2003; 12(2): 204-21.
32. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020 doi: 10.1111/jth.14810.
33. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0308-3>.
34. Kamps BS, Hoffmann C. COVID Reference. www.CovidReference.com (Steinhauser Verlag, Second Edition, 6 April 2020).