



Udruženje pulmologa/pneumoftiziologa Republike Srpske,
12 beba bb, Klinika za plućne bolesti, UKC RS
tel: 051 216 506,343 201 fax: 051 343 208
mail: branislava.jeremic@kc-bl.com

Uvod

Prim. dr sc med. Mirko Stanetić
red. prof. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci
specijalista pneumoftizilogije

Prošlo je više od godinu dana kako se ljekari bave liječenjem COVID-19. Na samom početku to je bilo suočavanje sa nečim potpuno novim. Vremenom se bolest počela klinički manifestovati na različite načine i od nečega što je smatrano primarno respiratornim oboljenjem došlo se do saznanja da COVID-19 može da se manifestuje tegobama od strane različitih organskih sistema. Samim tim postalo je jasno da i terapijski pristup mora biti multidisciplinaran.

Sve je više prospektivnih studija koje pružaju informacije o perzistiranju spektra različitih simptoma koji poprimaju karakter trajnih poslije preležanog COVID-19.

Na osnovu dobijenih podataka dugotrajni simptomi nakon akutnog COVID-19 su česti i uključuju umor, dispneju, bol u prsima, kašalj, anksioznost, depresiju, posttraumatski stresni poremećaj i kognitivne deficite (slabo pamćenje i koncentraciju). Perzistentni simptomi, koji mogu trajati i do tri mjeseca ili duže, češći su kod osoba koje su bile hospitalizovane, ali ih prijavljuju i oni s lakšom bolešću koji nikada nisu zahtijevali bolničko liječenje. Nejasno je da li konstelacija simptoma i upornih problema predstavljaju novi sindrom jedinstven za COVID-19 ili odražavaju nespecifičan odgovor organizma u odnosu na onaj koji se može vidjeti tokom oporavka od drugih bolesti slične jačine i patofiziologije.

Nedavno provedene studije pokazuju sljedeće:

- Studija Carfi i saradnika pokazuje da od 143 italijanska pacijenta hospitalizovanih zbog COVID-19, 83% je i dalje imalo najmanje jedan simptom u prosjeku 60 dana nakon otpusta [1].
- Studija Nehme i saradnika pokazuje da je od 669 švajcarskih pacijenata s pozitivnim testovima na COVID-19 (uglavnom ambulantni bolesnici), kod 32% njih perzistirao barem jedan simptom u prosjeku 43 dana nakon postavljene dijagnoze [2].

Proces oporavka od COVID-19 ima kontinuitet. U ranoj fazi u toku akutnog COVID-19 zbrinjavanje pacijenta je fokusirano na otkrivanje i liječenje akutnih komplikacija povezanih s COVID-19, dok je nakon oporavka od akutne faze nekim pacijentima potrebna procjena i liječenje zbog trajnih ili novih simptoma.

Iako ne postoje široko prihvaćene definicije faza oporavka od COVID-19, uglavnom se prihvata podjela na sljedeće kategorije [3]:

- **Akutni COVID-19:** simptomi COVID-19 do 4 sedmice nakon početka bolesti
- **Simptomatski COVID-19 u toku:** simptomi COVID-19 od 4 do 12 sedmica nakon početka bolesti
- **Post-COVID-19:** simptomi koji se razviju tokom ili nakon COVID-19, nastavljaju se ≥ 12 sedmica, a što nije objašnjeno alternativnom dijagnozom.

U upotrebi je nekoliko izraza koji se koriste za opisivanje protrahiranih simptoma nakon COVID-19 poput „dugi COVID“, „post-akutne posljedice infekcije SARS-CoV-2“ (PASC), „post-akutni COVID-19“, „hronični COVID-19“ i „post-COVID sindrom“. Nije utvrđeno da li konstelacija simptoma i upornih problema sa kojima se susreću ovi pacijenti predstavljaju novi sindrom jedinstven za COVID-19 ili postoji preklapanje s oporavkom od sličnih bolesti. Simptomi navedeni u Tabeli 1 odnose se na one koji su viđeni kod bilo kog pacijenta, uključujući one koji se oporavljaju od blagog, umjerenog i teškog (uključujući kritično oboljele) oblika bolesti.

Tabela 1:

Perzistentni (hronični) simptomi	Udio pacijenata sa simptomima	Prosječno vrijeme oporavka
Česti somatski simptomi		
Umor	15 – 87% [1,2;6;9;4]	3 mjeseca ili duže
Dispnea (otežano disanje)	10 – 71% [1;2;6-9;14]	2-3 mjeseca ili duže
Nelagoda u grudima	12 – 44% [1;2]	2-3 mjeseca
Kašalj	17 – 34% [1;2;9;12]	2-3 mjeseca ili duže
Anosmija	10 – 13% [1;3-5;9;11]	1 mjesec, rijetko duže
Povremeni somatski simptomi		
Bol u zglobovima, glavobolja, Sjögrenov sindrom, rinitis, disgeuzija, vrtoglavica, bol u mišićima, nesanica, alopecija, znojenje i proliv.	<10% [1;2;8;9;11]	Nepoznato (vjerovatno sedmice do mjeseci)
Psihološki i neurokognitivni simptomi		
Post-traumatski stresni poremećaj	7 – 24% [6;10;14]	6 sedmica do 3 mjeseca ili duže
Gubitak pamćenja	18 – 21% [6,15]	Sedmice do mjeseci
Slaba koncentracija	16% [6]	Sedmice do mjeseci
Anksioznost / depresija	22 – 23% [2,7,8,10,12,13,14]	Sedmice do mjeseci
Smanjen kvalitet života	>50% [8]	Nepoznato (sedmice do mjesec)

Ove smjernice prikazuju preporuke Udruženja pneumoftiziologa/pulmologa Republike Srpske, a bazirane su na našim saznanjima, dostupnoj literaturi i preporukama Evropskog i Britanskog torakalnog društva (BTS) za praćenje pacijenata sa kliničko-radiološkom dijagnozom COVID-19 upale pluća. Polazna tačka ovih smjernica jeste klinička dijagnoza COVID-19 pneumonije uz konzistentne radiološke promjene. Ovaj dokument mora biti podložen ažuriranju zato što se svakim danom raspolaže sve većim brojem informacija. Sastoji se od nekoliko međusobno nadopunjujućih cjelina.

Ovaj vodič se fokusira na patološke procese u plućima uslijed pneumonije i na posljedičnu dijagnostiku i zbrinjavanje respiratornih komplikacija COVID-19 pneumonije.

Ciljevi

Cilj ovog vodiča je da osigura redovno kontrolisanje pacijenata uzimajući u obzir faktore kao što su težina bolesti, vjerovatnoća dugoročnih respiratornih posljedica i funkcionalnih smetnji.

Ove smjernice su posebno namijenjene kako bi se osiguralo:

- Da se identifikuju rane, srednjoročne i dugoročne respiratorne komplikacije slučajeva COVID-19 upale pluća i da se pacijenti potom prate i liječe u odgovarajućim službama
- Da se najozbiljnije i potencijalno vitalno kompromitujuće komplikacije COVID-19, poput plućne fibroze i plućne vaskularne bolesti, brzo identifikuju, a zatim da se te komplikacije zbrinjavaju na odgovarajući način
- Da se pacijenti kojima je dijagnostikovana COVID-19 pneumonija i koji su se potpuno oporavili na odgovarajući način uvjere da su promjene na rendgenskom snimku njihovih pluća iščezle
- Da se mikrobiološki, respiratorni, radiološki, rehabilitacioni i drugi zdravstveni resursi koordinišu i koriste optimalno i efikasno, s obzirom na dodatno opterećenje za koje se očekuje da će biti neophodno s ciljem pomnog multidisciplinarnog praćenja pacijenata nakon preležanog COVID-19
- Da se prema mišljenju ordinirajućeg ljekara identifikuju pacijenti sa do tada nedijagnostikovanom respiratornom bolešću i da bivaju zbrinuti u skladu s tim
- Da se apeluje na sve medicinske timove koji dolaze u kontakt sa takvim pacijentima u bilo kojoj fazi oboljenja na obaveznu „holističku procjenu post-COVID-19“ potreba pacijenta.

Dr sc med. Maja Travar

prof. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci

supspecijalista kliničke mikrobiologije

Mikrobiološka dijagnostika u post-COVID-19 sindromu

Precizna definicija post-COVID-19 sindroma data je od strane Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*).

Osnovne napomene vezane za mikrobiološku dijagnostiku u slučaju post-COVID-19 sindroma su sljedeće:

1. Koncentracija SARS-CoV-2 RNK u uzorcima gornjeg respiratornog trakta opada nakon pojave simptoma bolesti, a time i vjerovatnoća izolacije virusa sposobnog za replikaciju. Postojeći dokazi upućuju na to da infektivnost traje oko 10 dana nakon pojave simptoma kod blage do srednje-teške kliničke slike. Ponekad je kod imunokompromitovanih osoba virus moguće izolovati u periodu od 10. do 20. dana od inficiranja. Virusna RNK se, u nekim slučajevima, može naći i tri mjeseca od završetka bolesti, ali se tada ne radi o virusnoj čestici koja ima osobinu infektivnosti, već o nukleinskoj kiselini.
2. Ukoliko simptomi perzistiraju duže od 10 dana ili je infekcija potvrđena RT PCR-om prije najmanje 10 dana, izrazito je mala vjerovatnoća transmisije virusa.
3. **REINFEKCIJA** nije česta, ali je moguća zbog prisustva brojnih drugih varijanti virusa B.1.1.7 ili B.1.1.28. Vjerovatnoća za reinfekciju je izrazito mala u periodu od 90 dana nakon pojave bolesti ili pozitivnog RT PCR nalaza. Ako se zbog toga kod osoba koje su prebolovale SARS-CoV-2 novi simptomi ne jave u toku 90 dana, pozitivan PCR na SARS-CoV-2 označava prije perzistentan dokaz nukleinske kiseline virusa, nego reinfekciju.
4. Ako je 90 dana nakon prebolovane infekcije osoba i dalje bez simptoma, retestiranje nije potrebno.
5. Ako su se u periodu od 90 dana razvili simptomi kompatibilni s infekcijom SARS-CoV-2, a koji ne mogu da se objasne drugim uzrokom (npr. influenza), potrebno je razmotriti da li je potrebno PCR testiranje na SARS-CoV-2. U tom slučaju treba, na osnovu kliničke slike, razmotriti potrebu za testiranjem na druge uzročnike (bakterijska kultura, kultura na gljivice, testiranje na TBC-PCR). Napomena: IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) na TB se ne preporučuje u akutnoj fazi bolesti.
6. **SEROLOŠKO TESTIRANJE**
Serološki nalaz ne može da se koristi za potvrdu prisustva ili odsustva akutne SARS-CoV-2 infekcije, premda potvrđuje prisustvo antitijela na SARS-CoV-2. Mnogobrojne objavljene studije potvrdile su da >90% pacijenata koji su prebolovali COVID-19 razvijaju antitijela na SARS-CoV-2. Nalaz antitijela može ostati pozitivan oko 6 mjeseci, u nekim slučajevima i duže. Važno je da se ovi nalazi interpretiraju oprezno, jer nalaz antitijela ne korelira sa zaštitom, a nije još ustanovljen titar antitijela koji je povezan sa zaštitom. U nekim studijama je pokazano da je kod blagih i asimptomatskih slučajeva COVID-19 nivo antitijela niži i da antitijela brže iščezavaju. Važno je imati na umu da su antitijela samo jedna komponenta imuniteta i da su i virus-specifične memorijske B i T ćelije značajne, kao i ostale komponente imunološkog odgovora. CDC ne preporučuje upotrebu serološkog testiranja za dijagnostikovanje akutne infekcije. Isto tako, nalaz antitijela ne potvrđuje imunitet na SARS-CoV-2, niti da je osoba imuna na reinfekciju. Trenutno se testiranje na antitijela radi samo u epidemiološke svrhe i za potrebe javnog zdravstva.

PREPORUKA - testiranje nije potrebno ako je odrasla osoba ponovo bila u kontaktu s osobom kod koje je dijagnoza COVID-19 potvrđena ili koja je suspektna i ako:

- se oporavila nakon potvrđene infekcije (RT-PCR ili antigen test) i završila sa izolacijom
- nije prošlo više od 90 dana od pojave simptoma bolesti ili prvog pozitivnog RT-PCR testa u slučaju asimptomatske infekcije
- je ostala asimptomatska nakon novog izlaganja virusu.

Retestiranje radi potvrde ili isključivanja reinfekcije SARS-CoV-2 je potrebno ako su se kod osobe nakon izlaganja virusu razvili simptomi konzistentni sa COVID-19 i to najkasnije 14 dana od novog izlaganja, ako nema alternativnog objašnjenja za prisutne simptome (npr. influenza), a od potvrde prethodne infekcije je prošlo najmanje 90 dana.

Uloga koinfekcija i sekundarnih infekcija kod pacijenata sa COVID-19

U akutnoj fazi, ali i u periodu poslije akutne faze bolesti, pacijenti sa COVID-19 mogu imati sekundarne infekcije izazvane gljivičnim, bakterijskim i/ili drugim virusnim patogenima. Kliničke implikacije takvih koinfekcija nisu u potpunosti jasne, ali mogu značajno doprinijeti povećanom morbiditetu ili smrtnosti, posebno među onima kojima je bio potreban prijem na jedinice intenzivne njege (Tabela 2).

Bakterijske koinfekcije

Incidencija bakterijskih koinfekcija je niska (od 2,2 do 3,5%) sa početnom prezentacijom COVID-19, ali se povećava sa trajanjem hospitalizacije. Ukupna incidencija bakterijske koinfekcije kod hospitalizovanih pacijenata sa COVID-19 iznosi približno 8%, a može se povećati na 14%-28% među onima primljenima u jedinice intenzivne njege. Većina bakterijskih koinfekcija potvrđena je nalazom patogena u uzorcima respiratornog trakta i krvi (hemokultura). Najčešće izolovani patogeni uključuju *Mycoplasma pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pneumoniae*, ali ponekad se izoluju i druge bakterije. Uprkos dokazano maloj učestalosti bakterijske koinfekcije s SARS-CoV-2, mnoga istraživanja zabilježila su široko rasprostranjenu empirijsku upotrebu antibiotika - čak i do 72% bolesnika s COVID-19 primala su antibiotik u jednoj metaanalizi. Nepotrebno propisivanje antimikrobnih sredstava može dovesti do povećanja rezistencije i zbog toga treba slijediti vodiče za racionalnu upotrebu antibiotika. Treba preduzeti maksimalne napore da se isključe bakterijske koinfekcije (npr. slanje uzoraka krvi i respiratornih uzoraka na kulturu, slanje urina na testiranje na legionelu, itd.). Procalcitonin ima dobru negativnu prediktivnu vrijednost (94%) za bakterijske koinfekcije među pacijentima na intenzivnom liječenju i mogao bi da se koristi u odluci za uključivanje antimikrobne terapije i za pacijente sa COVID-19 u akutnoj, ali i kasnije u periodu poslije završetka akutnog liječenja.

Nakon dugotrajne antimikrobne terapije antibioticima širokog spektra djelovanja, može doći do poremećaja sastava fiziološke crijevne flore i dugotrajne dijareje uzrokovane vrstom *Clostridium difficile*. Mikrobiološka dijagnoza postavlja se detekcijom toksikogenog soja *C. difficile* imunohromatografski ili molekularnim metodama (PCR).

Preporuke:

- Rutinska upotreba empirijskih antibiotika nije opravdana kod ambulantnih i većine pacijenata hospitalizovanih sa COVID-19, osim ako nema drugih indikacija poput febrilne neutropenije ili drugih znakova/simptoma bakterijske infekcije.
- Za one koji su teško bolesni, a potreban im je prijem u jedinicu intenzivne njege ili mehanička ventilacija, empirijska upotreba antimikrobnih sredstava je razumna. Prije uvođenje empirijske antibiotske terapije potrebno je poslati uzorke na hemokulturu i bakterijsku kulturu uzoraka respiratornog trakta (sputum, BAL).
- Antimikrobnu upotrebu treba svakodnevno preispitivati na osnovu kliničkog statusa pacijenta i mikrobioloških rezultata kako bi se smanjile štetne posljedice nepotrebne antimikrobne terapije, posebno kod bolesnika koji su završili akutno liječenje.
- Ako se sumnja na bakterijsku koinfekciju ili reinfekciju, ali bez potvrdnih podataka, kliničari bi trebali slijediti lokalne i/ili nacionalne smjernice o upravljanju antibioticima i o antibakterijskom liječenju upale pluća stečene u zajednici ili zdravstvenoj zaštiti.

Virusne koinfekcije

Među pacijentima s COVID-19 koinfekcija ili reinfekcija sa drugim respiratornim virusom događa se rijetko. Većina kohortnih studija zabilježila je ukupnu stopu od oko 2%-6%. Uključeni su razni respiratorni virusi, uključujući influencu A ili B, RSV, virus parainfluence, rinovirus, enterovirus, „sezonski“ koronavirus koji nije SARS-CoV-2 i drugi. Na vjerovatnoću koinfekcije ovim virusima utiču sezona i regionalne razlike cirkulirajućih respiratornih virusa unutar lokalne zajednice. Trenutno su nejasne kliničke implikacije koinfekcije s SARS-CoV-2 i drugim respiratornim virusima. Međutim, pacijenti sa COVID-19 zaraženi drugim respiratornim virusnim patogenom mogu imati koristi od specifičnog tretmana, poput inhibitora neuraminidaze za one koji imaju influencu. Kod osoba sa teškom imunodeficijencijom može se dati ribavirin u slučaju koinfekcije sa RSV. Budući da se znakovi i simptomi COVID-19 ne mogu razlikovati od simptoma drugih respiratornih virusa, rutinsko testiranje pacijenata sumnjivih na infekciju respiratornog trakta mora uključivati i SARS-CoV-2 i ove druge virusne patogene. Ovo testiranje se preporučuje za pacijente sa teškom kliničkom slikom smještene na odjele intenzivnog liječenja.

Preporuke:

- Pacijenti sa teškom kliničkom slikom smještene na odjele intenzivnog liječenja, koji imaju znakove ili simptome teške infekcije respiratornog trakta, trebaju biti testirani na SARS-CoV-2 i na druge respiratorne viruse.
- Važno je znati da pozitivan rezultat testa na SARS-CoV-2 ne sprečava istovremenu infekciju drugim respiratornim virusom i obrnuto, mada se javlja izuzetno rijetko.
- Pacijenti sa COVID-19 kojima je takođe dijagnostikovana influenza trebaju dobiti ciljani tretman za oba virusa.

Gljivične koinfekcije

Plućna aspergiloza povezana sa COVID-19 (CAPA) opisana je kod teško bolesnih pacijenata sa COVID-19 od početka pandemije sa incidencom od 4% do 14% među onima primljenim na odjele intenzivne njege, posebno nakon dugotrajne primjene antibiotske terapije širokog spektra.

U postavljanju dijagnoze pomaže izolacija *Aspergillus spp.* u uzorcima ispljuvka, aspirata traheobronhalnog stabla ili bronhoalveolarne tekućine (BAL). Problem je što izolacija može da se javi i kod kolonizacije, ne samo kod infekcije. Za razliku od invazivne aspergiloze kod neutropeničnih pacijenata, angioinvazija je neuobičajena kod CAPA, a serumski galaktomanan ima ograničenu vrijednost u dijagnostici.

Rizik da se kod pacijenta sa COVID 19 razvije CAPA povećava se uslijed različitih faktora, pri čemu većina studija ukazuje na ozbiljna oštećenja pluća od COVID-19, imunološku deregulaciju i terapiju kortikosteroidima kao glavne faktore rizika. Plućna aspergiloza je povezana s povećanim trajanjem hospitalizacije i smrtnosti pacijenata sa COVID-19. Primjena antigljivičnih lijekova može omogućiti bolje preživljenje.

Nakon dugotrajne antimikrobne terapije dolazi do poremećaja sastava fiziološke bakterijske flore, tako da se često kod ovih pacijenata iz uzoraka respiratornog trakta, urina i fecesa mogu izolovati *Candida spp.*

Preporuke:

- CAPA treba razmotriti kod kritično bolesnih COVID-19 pacijenata u jedinicama intenzivne njege kod kojih ne dolazi do kliničkog poboljšanja nakon terapije, te kod bolesnika koji su završili intenzivno liječenje, a kod kojih je nastupilo pogoršanje.
- Dijagnostika bi trebala obuhvatiti CT toraksa, kulture dubokih uzoraka respiratornog trakta i ispitivanje gljivičnih markera (npr. galaktomanana, beta-D-glukana, PCR-a) u serumu i/ili BAL-u, iako njihova osjetljivost i specifičnost za CAPA još nije u potpunosti definisana.
- Nalaženje *Aspergillus spp.* u uzorku respiratornog trakta ili pozitivnih gljivičnih markera treba uputiti na dijagnozu CAPA i uvođenje odgovarajuće antimikotične terapije.
- Trenutno nedostaju podaci koji bi preporučili antigljivičnu profilaksu svim pacijentima koji su kritično bolesni sa COVID-19 kako bi se spriječila CAPA. Treba primijeniti standardnu antimikotičnu profilaksu za pacijente s kancerom.

Tabela 2

Mikrobiološki uzročnici koinfekcije kod pacijenata sa COVID-19 sa referencama:

Uzročnik	Mikroorganizam koji uzrokuje koinfekciju	Referenca
Virus, Chlamydia	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Lin D, Liu L, Zhang M, Hu Y, Yang Q, Guo J, Guo Y, Dai Y, Xu Y, Cai Y, Chen X, Zhang Z, Huang K. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. <i>Sci China Life Sci.</i> 2020;63(4):606–609. doi: 10.1007/s11427-020-1668-5.
	<i>Coronavirus</i> (nonCOVID-19)	Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefe J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. <i>Jama.</i> 2020;323:2052. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
	<i>Coronavirus</i> HKU1 (HKU1)	Wang M, Luo L, Bu H, Xia H. Case report: one case of coronavirus disease 2019(COVID-19) in patient co-infected by HIV with a low CD4+ T cell count. <i>Int J Infect Dis.</i> 2020;96:148–150. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.060. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] Wang M, Wu Q, Xu W, Qiao B, Wang J, Zheng H, Jiang S, Mei J, Wu Z, Deng Y, Zhou F, Wu W, Zhang Y, Lv Z, Huang J, Guo X, Feng L, Xia Z, Li D, Xu Z, Liu T, Zhang P, Tong Y, Li Y (2020b) Clinical diagnosis of 8274 samples with 2019-novel coronavirus in Wuhan.
	<i>Enterovirus</i> (hRV)	Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. <i>Jama.</i> 2020;323:2085. doi: 10.1001/jama.2020.6266.
	H1N1	Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. <i>J Clin Virol.</i> 2020;127:104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364
	H3N2	
	<i>Human metapneumovirus</i> (hMPV)	

Uzročnik	Mikroorganizam koji uzrokuje koinfekciju	Referenca
	<i>Influenza A</i>	
	Metapneumovirus	
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
	<i>Parainfluenza</i> 1/2/3/4	
	<i>Respiratory syncytial virus</i> (RSV)	
Bakterije	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, Peng Z, Pan H. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. <i>J Clin Virol.</i> 2020;127:104364. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104364.
	<i>Actinomyces</i> spp.	Gu S, Chen Y, Wu Z, Chen Y, Gao H, Lv L, Guo F, Zhang X, Luo R, Huang C, Lu H, Zheng B, Zhang J, Yan R, Zhang H, Jiang H, Xu Q, Guo J, Gong Y, Tang L, Li L (2020) Alterations of the gut microbiota in patients with COVID-19 or H1N1 influenza. <i>Clinical Infectious Diseases.</i> 10.1093/cid/ciaa709
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <i>Lancet.</i> 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
	<i>Legionella pneumophila</i>	
Gljivice	<i>Aspergillus</i> spp.	Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Blot S, Calandra T, Clancy CJ, Cornely OA, Chiller T, Depuydt P, Giacobbe DR, Janssen NAF, Kullberg BJ, Lagrou K, Lass-Flörl C, Lewis RE, Liu PW, Lortholary O,

Uzročnik	Mikroorganizam koji uzrokuje koinfekciju	Referenca
		Maertens J, Martin-Loeches I, Nguyen MH, Patterson TF, Rogers TR, Schouten JA, Spriet I, Vanderbeke L, Wauters J, van de Veerdonk FL (2020) Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. <i>Intens Care Med.</i> 10.1007/s00134-020-06091-6
	<i>Candida albicans</i>	Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. <i>Lancet.</i> 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
	<i>Candida glabrata</i>	Salehi M, Ahmadikia K, Mahmoudi S, Kalantari S, Jamalimoghadam Siahkali S, Izadi A, Kord M, Dehghan Manshadi SA, Seifi A, Ghiasvand F, Khajavirad N, Ebrahimi S, Koohfar A, Boekhout T, Khodavaisy S. Oropharyngeal candidiasis in hospitalized COVID-19 Patients from Iran: Species identification and antifungal susceptibility pattern. <i>Mycoses.</i> 2020;63:771–778. doi: 10.1111/myc.13137.
	<i>Candida dubliniensis</i>	
	<i>Candida parapsilosis sensu stricto</i>	
	<i>Candida tropicalis</i>	
	<i>Candida krusei</i>	

Literatura:

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance, updated June 14t, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.htm>
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021
- COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Accessed at: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>

4. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, Satta G, Cooke G, Holmes A (2020) Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis.* 10.1093/cid/ciaa530
5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *Jama.* 2020;323:2052. doi: 10.1001/jama.2020.6775.
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475–481. doi: 10.1016/s2213-2600(20)30079-5.

Prim. dr Mladen Duronjić
specijalista pneumoftizilogije

Radiološko praćenje pacijenata u post-COVID-19 periodu

Smatramo da primjena CT za dijagnozu COVID-19 kod asimptomatskih osoba nije opravdana. Prema članu Zakona o zaštiti od zračenja, primjena CT za dijagnostiku, kao i za praćenje bolesti, zahtijeva prvo potvrdu opravdanosti od strane ljekara sa potrebnim specijalističkim znanjem o zaštiti od zračenja. Takođe su važna mišljenja specijalističkih udruženja (Tabela 3).

- Svi pacijenti koji su bili hospitalizovani sa kliničkom i radiološkom dijagnozom obostrane ili jednostrane pneumonije na terenu PCR testom verifikovane COVID-19 infekcije prema preporukama Britanskog respiratornog društva i Evropskog respiratornog društva trebali bi biti ponovo radiološki obrađeni 8-12 nedjelja od otpusta sa RTG snimkom srca i pluća uz redovnu kliničku kontrolu i kontrolu laboratorijskih nalaza. S obzirom na to da je COVID-19 pneumonija atipična intersticijska pneumonija sa sporom radiološkom regresijom, radiološke pretrage ne bi trebalo raditi minimalno 4 nedjelje od otpusta ako je stanje pacijenta stabilno (bez kliničkog pogoršanja).
- Prema aktuelnim preporukama, radiološke pretrage nije potrebno raditi na prvoj kontroli 4-6 nedjelja od otpusta ako pacijent nema progresivne simptome, prevashodno dispneju.
- Ukoliko kod pacijenta i dalje perzistiraju respiratorne tegobe u vidu dispneje, pored testiranja plućne funkcije treba uraditi CT angiografiju grudnog koša u cilju isključivanja plućne tromboembolije. Ako se kod pacijenta verifikuje plućna tromboembolija (6-12 nedjelja od otpusta) sa radiološkim promjenama u plućnom parenhimu, naredno RTG snimanje srca i pluća treba da se uradi mjesec dana od postavljanja dijagnoze plućne tromboembolije. Ako se promjene u plućnom parenhimu i dalje prikazuju, treba uraditi CT grudnog koša visoke rezolucije. Kontrolna CT

angiografija grudnog koša se radi 24 nedjelje od postavljanja dijagnoze plućne tromboembolije.

- Kada je CT angiografija uredna, a pacijent i dalje ima respiratorne tegobe uz pozitivan radiološki nalaz, potrebno je uraditi CT grudnog koša visoke rezolucije, ali ne prije 12 nedjelja od otpusta. Ako se CT-om visoke rezolucije verifikuju intersticijske promjene po tipu fibroznih promjena, dalje praćenje ide po protokolu za plućne intersticijske bolesti.

Tabela 3:

OTPUST	I kontrola	II kontrola
Početak praćenja	6-8 nedjelja od otpusta	8-12 nedjelja od otpusta
Pacijent u poboljšanju	Ne raditi radiološke pretrage	Uraditi RTG srca i pluća - UREDAN: bez daljih kontrola PATOLOŠKI: uraditi CT grudnog koša visoke rezolucije
Progresivna dispneja	Uraditi CT angiografiju grudnog koša - UREDAN: naredna kontrola 12 nedjelja od otpusta	Uraditi CT angiografiju grudnog koša - POZITIVAN NALAZ: kontrolna CT angiografija za 24 nedjelje, kontrolni RTG srca i pluća za mjesec dana od verifikovane plućne tromboembolije NEGATIVAN NALAZ CT angiografije: uraditi CT grudnog koša visoke rezolucije za mjesec dana

Literatura:

1. Diletta C, Marco A, Edoardo C, Chiara M, Alessandra B, Silvia L, Simone B, Lorenzo N. M, Vittorio M. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical outcome. 2020 Aug;125(8):730-737. doi: 10.1007/s11547-020-01232-9. PubMed
2. Sanya V, Aditya K, Jessica K. COVID-19 and the Radiology Department: What We Know So Far. 2020 Oct 2;1-7. PMID: 33024936 PMCID: PMC7529467 DOI: 10.1007/s42399-020-00554-z Free PMC article
3. Scott S, Fernando U. K, Suhny A, Sanjeev B, Jonathan H. C, Michael C, Travis S. H, Jeffrey P. K, Seth K, Jane P. K, Harold L. Radiological Society of North America Expert Consensus Document on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19: Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. 2020 Mar 25;2(2):e200152. doi:

- 10.1148/ryct.2020200152. eCollection 2020 Apr. Free PMC article
4. ACR Recommendations for the use of Chest Radiography and Computed Tomography (CT) for Suspected COVID-19 Infection. <https://www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recom....> Published March 11, 2020. Updated March 22, 2020. Accessed March 22, 2020.
 5. Chung M, Bernheim A, Mei X, et al. CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). *Radiology* 2020;295(1):202–207. - PMC - PubMed
 6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. 2020 Mar 17;323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. PMC article - PubMed
 7. Diana E. L, Michael C, Rachael R. K, Gregory K, Jeffrey P. K. Review of Chest Radiograph Findings of COVID-19 Pneumonia and Suggested Reporting Language. 2020 Nov 1;35(6):354-360. doi: 10.1097/RTI.0000000000000541. PubMed
 8. Bruno H, Nicole S. M, Guilherme S, Gustavo S. P. M, Matheus Z, Tan-Lucien M, Nupur V, Nicola S, Edson M. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia Presentations in Chest Computed Tomography: A Pictorial Review. May-Jun 2021;50(3):436-442. doi: 10.1067/j.cpradiol.2020.06.010. Epub 2020 Jun 27. PubMed
 9. Ruchi Y, Debasis S, Ruffin G. Thoracic imaging in COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jul 31;87(8):469-476. doi: 10.3949/ccjm.87a.ccc032. Free article PubMed
 10. Jinqing C, Song P, Bangjun Z, Zhifeng L, Lang L, Wendy Z. An uncommon manifestation of COVID-19 pneumonia on CT scan with small cavities in the lungs: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jul 10;99(28):e21240. doi: 10.1097/MD.00000000000021240. Free PMC article
 11. Xi X, Chengcheng Y, Jing Q, Lieguang Z, Songfeng J, Deyang H, Bihua C, Zhiping Z, Wanhua G, Zhoukun L, Rui J, Tianli H, Yan D, Lin L, Qingxin G, Liangping L, Xiaoping T, Jinxin L. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 May;47(5):1275-1280. doi: 10.1007/s00259-020-04735-9. Epub 2020 Feb 28.
 12. Jason J. N, Artem B, Jason J. W, Jesse C, Danny H, Pina C. S. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic Shifts Inpatient Imaging Utilization. *J Am Coll Radiology*. 2020 Oct;17(10):1289-1298. doi: 10.1016/j.jacr.2020.06.011. Epub 2020 Jun 18.
 13. Dante L. P, Vibhor W, Mina S. M. COVID-19 imaging: Diagnostic approaches, challenges, and evolving advances. 2021 Jun 28;13(6):171-191. doi: 10.4329/wjr.v13.i6.171. Free PMC article
 14. Qiuting Z, Yibo L, Fleming L, Stefan J, Puxuan L. Clinical and radiological features of novel coronavirus pneumonia. 2020;28(3):391-404. doi: 10.3233/XST-200687. Free PMC article
 15. Adam J, Michael C, Adam B, Corey E. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19 (COVID-19): A pictorial review. 2020 Aug;64:35-42. doi: 10.1016/j.clinimag.2020.04.001. Epub 2020 Apr 8.

Dr sc. med. Danica Momčičević
specijalista pneumoftizilogije
supspecijalista intenzivne terapije, FCCS instructor

Primjena tromboprofilakse i kortikosteroida poslije preležanog COVID-19

Hiperkoagulabilnost/tromboze

Mnogi pacijenti tokom akutne faze COVID-19 imaju laboratorijske nalaze indikativne za hiperkoagulabilnost, dok se samo kod nekih razviju venske i arterijske tromboze, posebno kod onih sa teškim i vitalno kompromitujućim oblikom bolesti. Svi pacijenti treba da budu obrađeni i procijenjeni u smislu znakova i simptoma dubokih venskih tromboza (DVT) gornjih i donjih ekstremiteta, plućne embolije ili arterijskih tromboza ako za to postoje kliničke i laboratorijske indikacije. Za pacijente koji već i prije COVID-19 uzimaju antikoagulanse revidira se antikoagulantna terapija u pogledu indikacija i njenog trajanja. Pacijenti sa potvrđenim trombozama liječe se na sličan način kao i tromboza kod pacijenata koji nemaju COVID-19.

- Poželjno je da se kod hospitalizovanih pacijenata, uključujući i kritično oboljele, antikoagulantna terapija uključi u profilaktičkim, a ne visokim dozama. Doza se može prilagoditi zbog povećane tjelesne mase ili oslabljene funkcije bubrega. LMW heparin je poželjniji nego ostali antikoagulansi. Tromboprofilaksa se uglavnom ne nastavlja nakon otpuštanja sa bolničkog liječenja, uz rijetke izuzetke. Kod ambulantnih bolesnika se ne koristi tromboprofilaksa, uz rijetke izuzetke.
- Tromboembolijske komplikacije ozbiljnog COVID-19 česte su kod hospitalizovanih pacijenata, posebno na intenzivnoj njezi, ali još nije ustanovljena optimalna profilaksa venske tromboembolije (VTE). Ograničeni podaci iz prvih mjeseci pandemije sugerišu da bi tromboprofilaksa u terapijskim dozama mogla biti opravdana. Međutim, nedavna randomizovana ispitivanja (jedno objavljeno, a druga u pripremi za štampu) otkrila su da je za smanjenje rizika od VTE profilaktička antikoagulacijska doza podjednako efikasna kao i veće doze, uključujući i pacijente na intenzivnoj njezi [4]. Na osnovu trenutno dostupnih dokaza, standardno profilaktičko doziranje prikladno je za pacijente hospitalizovane zbog COVID-19 koji nemaju VTE.
- Rizik od nastanka VTE povezane sa hospitalizacijom produžava se i do 6 sedmica nakon otpusta iz bolnice kod bolesnika s upalom pluća, sepsom i bilo kojim drugim stanjem koje zahtijeva liječenje u jedinici intenzivne njege. Najmanje 60% svih VTE događa se kod pacijenata u post-bolničkom otpusnom periodu, s tim da su prve tri sedmice povezane sa pet puta većim rizikom od fatalne plućne embolije. Ranije studije produžene tromboprofilakse s DOAC-om otkrile su ili ograničenu djelotvornost ili povećanje rizika od krvarenja, te su zbog ovih sigurnosnih razloga najnovije smjernice protiv rutinske tromboprofilakse.
- Međutim, noviji podaci takođe pokazuju da u odabranim populacijama s visokim rizikom od VTE i malim rizikom od krvarenja tromboprofilaksa produženog trajanja otprilike 4 sedmice sa profilaktičkim dozama LMWH (enoksaparin, dalteparin, tinzaparin) ili DOAC (rivaroksaban, betriksaban) pruža kliničku korist smanjenjem rizika od VTE bez značajnog povećanja rizika od većeg krvarenja. Pokazalo se da pacijenti čija je hospitalizacija bila posljedica zaraznih bolesti, posebno upale pluća, a uz postojanje dodatnih rizika od VTE, imaju korist od produžene tromboprofilakse. Noviji podaci takođe pokazuju da modifikovani IMPROVE VTE skor korišćenjem utvrđenih graničnih vrijednosti uz povišeni D-dimer ($>2 \times \text{GGN}$) identifikuje gotovo trostruko veći rizik za VTE i da postoji značajna korist sa produženom tromboprofilaksom. Ovaj nalaz može biti posebno značajan za ublažavanje rizika od VTE nakon otpusta kod pacijenata sa COVID-19.
- U nedostatku podataka specifičnih za COVID-19 razumno je razmotriti tromboprofilaksu produženog trajanja sa LMWH ili DOAC od 2 do 6 sedmica nakon bolničkog otpusta kod odabranih COVID-19 pacijenata s niskim rizikom za krvarenje i sa ključnim faktorima rizika za VTE kao što su poodmakla dob, boravak u jedinicama intenzivne njege, malignitet, anamneza ranije VTE, trombofilija, teška nepokretnost, povišeni D-dimer ($>2 \times \text{GGN}$) i IMPROVE VTE skor 4 ili više. Studije pokazuju da trajanje tromboprofilakse nakon otpuštanja može biti približno 14 dana (50% ispitanika) i do 30 dana (20% ispitanika).

Kod post-COVID-19 pacijenata sa kardiopulmonalnim tegobama neophodno je uraditi sveobuhvatnu kardiopulmonalnu evaluaciju, uključujući anamnezu i fizikalni pregled. Anamnestički su bitni podaci o dispneji koja je u toku (u mirovanju i naporu), kašlju, nelagodnosti u prsima, ortopneji, gušenju i stezanju, bolovima u grudima (u mirovanju i naporu), prisustvu edema, lupanju srca, vrtoglavici i nesvjestici. Ako kardiopulmonalni simptomi ostanu neobjašnjivi, pacijenta je neophodno uputiti kardiologu ili pulmologu na dalju procjenu i testiranje.

U zavisnosti od kliničke istorije i nalaza neophodna je sljedeća strategija kardiopulmonalnog testiranja:

- Pacijentima koji su imali plućni infiltrat ili neku drugu abnormalnost utvrđenu tokom akutnog toka COVID-19 preporučuje se naknadno rendgensko snimanje grudnog koša u 12. sedmici. Za pacijente sa novim ili progresivnim simptomima indikovano je ranije snimanje. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša (CT) poželjna je za pacijente kod kojih se sumnja na drugu etiologiju, a CT visoke rezolucije (HRCT) obavezan je za pacijente sa sumnjom na intersticijsku bolest pluća.
- Pacijentima sa povremenim ili trajnim kardiopulmonalnim simptomima, uključujući palpitacije ili sa tegobama poput slabosti i umora elektrokardiogram je početna pretraga. Transtorakalna ehokardiografija (TTE) nije rutinska. Međutim, kod pacijenata s anamnezom ili biohemijskim nalazima koji ukazuju na potencijalni srčani poremećaj obavezna je TTE.
- Pacijentima sa trajnim, progresivnim ili novim respiratornim simptomima i pacijentima koji se oporavljaju od ARDS-a rade se testovi plućne funkcije, uključujući spirometriju, bodipletizmografiju, difuzijski kapacitet i šestominutni test hoda.

Na osnovu naprijed iznesenog, a vezano za primjenu antikoagulantne terapije kod COVID-19, trenutno su prihvaćeni sljedeći stavovi (Tabela 4):

- Aktuelne studije pokazuju da je za smanjenje rizika od VTE profilaktička antikoagulacijska doza podjednako efektivna kao i veće doze antikoagulacije, uključujući i kritično oboljele
- Standardno profilaktičko doziranje prikladno je za pacijente hospitalizovane zbog COVID-19 koji nemaju VTE
- Pacijenti sa potvrđenim trombozama liječe se na sličan način kao i tromboze kod pacijenata koji nemaju COVID-19
- Tromboprofilaksa se uglavnom ne nastavlja nakon otpuštanja, uz rijetke izuzetke
- Trajanje hiperkoagulabilnosti kod COVID-19 nije poznato. Za većinu pacijenata koji su se oporavili od akutnog COVID-19, koji su primali antikoagulantnu terapiju samo zbog hiperkoagulabilnog stanja, bez dokaza o trombozi i kod kojih ne postoje druge jasne indikacije, antikoagulansi se isključuju nakon otpusta iz bolnice.
- Razumno je razmotriti tromboprofilaksu produženog trajanja sa LMWH ili DOAC od 2 do 4 sedmice nakon bolničkog otpusta kod odabranih COVID-19 pacijenata s niskim rizikom za krvarenje i sa ključnim faktorima visokog rizika za VTE, kao što su poodmakla dob, boravak u jedinicama intenzivne njege, malignitet, anamneza ranije VTE, trombofilija, teška nepokretnost

- Indikacije za tromboprofilaksu nakon otpusta su iste kao i za pacijente koji nisu COVID-19
- Tromboprofilaksa se uglavnom ne koristi kod ambulantnih bolesnika, uz rijetke izuzetke.

Tabela 4:

Procjena i praćenje	
Bolnički pacijenti	• Dnevno PV, aPTV, fibrinogen, D-dimer, učestalost se može smanjiti u zavisnosti od oštine i trenda vrijednosti. • Dijagnostički snimci su potrebni kod pacijenata kod kojih se sumnja na duboku vensku trombozu i plućnu emboliju; konsultujte tim odgovoran za plućnu emboliju • Alternativne metode procjene ako standardni snimci nisu izvodljivi.
Vanbolnički pacijenti	• Nije potrebno rutinsko kontrolisanje koagulacionog statusa.
Kontrolisanje	
Kontrola koagulacionog statusa	• Koristi se za procjenu prognoze i nivoa brige • Ne preduzimajte mjere isključivo na osnovu nepravilnosti u kogulaciji
Profilaksa venske tromboembolije (VTE)	• Profilaktičko doziranje podrazumijeva upotrebu viših doza kod bolničkih pacijenata, uključujući pacijente na intenzivnoj njezi • Doza se može prilagoditi uslijed povećane tjelesne mase ili oslabljene bubrežne funkcije • Niskomolekularni heparin je favorizovan u odnosu na druge antikoagulanse • Tromboprofilaksa se ne nastavlja nakon otpuštanja iz bolnice, uz rijetke izuzetke • Tromboprofilaksa se generalno ne koristi kod vanbolničkih pacijenata, uz rijetke izuzetke
Liječenje venske tromboembolije (VTE)	• Antikoagulantna terapija (cjelokupna doza) za potvrđenu VTE ili u slučajevima visokosuspektnih na VTE • Započeti bolničko liječenje prema standardnom protokolu • Nastaviti najmanje 3 mjeseca • Čuvati u rezervi fibrinolitike agense (npr. tPA) za liječenje duboke venske tromboze ekstremiteta, masivne plućne embolije, akutnog moždanog udara ili akutnog infarkta miokarda, konsultovati tim odgovoran za plućnu emboliju ili neurologa
Zgrušavanje u vaskularnim kateterima ili van-tjelesnim krugovima	• Antikoagulantna terapija (cjelokupna doza) • Standardni terapijski protokoli za kontinuiranu bubrežnu nadoknadu ili ECMO
Krvarenje	• Slično kao i kod osoba bez COVID-19 • Transfuzija kod anemije ili trombocitopenije • Ukidanje antikoagulanasa i/ili prekid terapije uslijed krvarenja povezanog sa antikoagulantnom terapijom • Poseban tretman za ozbiljne poremećaje krvarenja (npr. zamjenski faktori) • Izbjegavajte antifibrinolitike lijekove kod osoba s akutnom dekompenzacijom DIK-a

Kakva je uloga sistemskih kortikosteroida u tretmanu COVID-19 – to je pitanje na koje brojne studije pokušavaju dati odgovor. Kortikosteroidi su od strane Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) stavljeni na esencijalnu listu lijekova, jer su na raspolaganju globalno, po niskoj cijeni u odnosu na ostale potencijalne lijekove. Preporuke SZO zasnivaju se na metaanalizi randomizovanih studija. Rezultati sugerišu da primjena sistemskih kortikosteroida vjerovatno smanjuje 28-dnevni mortalitet kod kritično oboljelih COVID-19 pacijenata, dok kod blagih oblika mogu povećati rizik od mortaliteta. Takođe, pokazano je da sistemski kortikosteroidi vjerovatno redukuju potrebu za mehaničkom ventilacijom i skraćuju hospitalizaciju i da se ne preporučuje njihova primjena kod pacijenata sa blagim oblikom COVID-19. Manji broj studija pratio je upotrebu kortikosteroida nakon otpusta iz bolnice, a kod bolesnika koji su imali potrebu za kiseoničnom suplementacijom. Ako pacijent po otpustu prima kortikosteroide, to bi trebalo trajati najviše 10 dana i to kod onih koji su stabilni i koji su pokazali dobru toleranciju na ovu terapiju, a uz praćenje potencijalnih komplikacija.

Pacijenti kod kojih bi došlo u obzir razmotriti produženu primjenu kortikosteroida, a u cilju prevencije razvoja intersticijske bolesti pluća, jesu pacijenti koji imaju perzistentne simptome bez poboljšanja u vidu radioloških, fizioloških i funkcionalnih deficita.

Prema rezultatima RECOVERY studije preporučena je upotreba deksametazona u dozi od 6 mg. Ekvivalentne doze su pronizon 40 mg, metilprednizolon 32 mg i hidrokortizon 160 mg.

Literatura:

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.
2. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, Guessous I. COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings. Ann Intern Med. 2021 May;174(5):723-725. doi: 10.7326/M20-5926. Epub 2020 Dec 8. PMID: 33284676; PMCID: PMC7741180.
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (Accessed on December 21, 2020).
4. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi F, Sharif-Kashani B, Beigmohammadi MT, Farrokhpour et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Apr 27;325(16):1620-1630. doi: 10.1001/jama.2021.4152. PMID: 33734299; PMCID: PMC7974835.
5. WHO: Therapeutics and COVID-19 – Living guideline (2021)
6. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 (2020)
7. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, Preston R, Thillai M, Dewar A, Molyneaux PL, West AG. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021 May;18(5):799-806. doi: 10.1513/AnnalsATS.202008-1002OC. PMID: 33433263; PMCID: PMC8086530.

Pulmološka rehabilitacija

Prim. mr sc med. dr Snežana Kutlešić Stević

Specijalista pneumoftizilogije i baromedicine

Pulmološka rehabilitacija je indicirana kod bolesnika koji imaju dugotrajne simptome nakon prebolovanog akutnog COVID-19 koji uključuju lošiju toleranciju fizičkog napora, dispneju, bol u prsima migrirajućeg karaktera, kašalj, anksioznost, depresiju, posttraumatski stresni poremećaj i kognitivne deficite (slabo pamćenje i koncentracija).

U procjeni potrebe za fizikalnom terapijom potrebno je uključiti i objektivne nalaze:

- saturacija $O_2 < 94\%$, uz pad u naporu, često s izraženom tahikardijom uz preznjavanje i opštu slabost
- u spirometrijskom nalazu FVC ili $FEV_1 < 80\%$ od referentnih vrijednosti ili FEV_1/FVC odnos $< 70\%$
- u nalazu difuzionog kapaciteta (srednje-težak ili veoma težak poremećaj)
- u gasnim analizama $PaO_2 < 70$ mmHg u miru, odnosno $PaO_2 < 55$ mmHg u naporu (postoji potreba za kiseoničkom podrškom u naporu)
- drugi relevantni nalazi - RTG snimci, CT toraksa, laboratorijski nalazi, itd.

Prije uključivanja pacijenta u pulmološku rehabilitaciju treba razmotriti da li eventualno postoje kontraindikacije za istu. Kontraindikacije za pulmološku rehabilitaciju su:

- srčana, respiratorna, hepatična ili renalna insuficijencija
- nestabilna angina pectoris
- neregulisan krvni pritisak
- aktivna tromboembolija
- malignitet
- akutno febrilno oboljenje.

U pulmološkoj rehabilitaciji za post COVID-19 pacijente polazi se od kliničke procjene, te se shodno tome kreira plan liječenja i rehabilitacije pacijenta. Rehabilitacija je multidisciplinarnog karaktera, sa holističkim pristupom i stoga uključuje angažovanje ljekara različitih specijalnosti (pulmolog, internista, fizijatar), fizioterapeutâ, radnih terapeuta, psihologâ, socijalnog radnika.

Osnovu pulmološke rehabilitacije čine individualni i grupni fizički treninzi koji obuhvataju trening mišićne snage (pomoću tegova, elastičnih traka, lopti), trening izdržljivosti (pomoću ergometra i treadmill trake za trčanje) i trening disajne mišićne pumpe. Fizički trening se odvija u oblasti aerobnog metabolizma, a parametri koji se kontrolišu u toku treninga su srčana frekvencija, SpO_2 i stepen dispneje (po Borg skali). Pacijenti se edukuju tehnikama pravilnog disanja (tj. dijafragmalno disanje koje je najefikasniji način disanja), olakšavajućim položajima u napadima otežanog disanja i savjetuju se u vezi sa aktivnostima svakodnevnog života. Po

potrebi i prema procjeni pulmologa radi se posturalna drenaža kroz perkusiju, asistiranu drenažu sekreta i drenažne položaje.

Važan dio rehabilitacije je i psihosocijalna podrška koja polazi od psihodijagnostičke procjene aktuelnog psihičkog stanja pacijenta, a obuhvata individualni savjetodavni tretman uz primjenu tehnika za savladavanje stresa i prirode traume, osnaživanje pacijenta kroz grupe psihorelaksacije i progresivnu mišićnu relaksaciju u kombinaciji sa različitim tehnikama.

Literatura:

1. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, Ellis H, Goodall D, Gough M, Lewis S, Norman J, Papadopoulou T, Roscoe D, Sherwood D, Turner P, Walker T, Mistlin A, Phillip R, Nicol AM, Bennett AN, Bahadur S. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020 Aug;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31. PMID: 32475821; [PMCID: PMC7418628](#).
2. Demeco A, Marotta N, Barletta M, Pino I, Marinaro C, Petraroli A, Moggio L, Ammendolia A. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: a literature review. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):300060520948382. doi: 10.1177/0300060520948382. PMID: 32840156; [PMCID: PMC7450453](#).
3. Asly M, Hazim A. Rehabilitation of post-COVID-19 patients. *Pan Afr Med J.* 2020 Jul 9;36:168. doi: 10.11604/pamj.2020.36.168.23823. PMID: 32952812; [PMCID: PMC7467884](#).
4. Curci C, Pisano F, Bonacci E, Camozzi DM, Ceravolo C, Bergonzi R, De Franceschi S, Moro P, Guarnieri R, Ferrillo M, Negrini F, de Sire A. Early rehabilitation in post-acute COVID-19 patients: data from an Italian COVID-19 Rehabilitation Unit and proposal of a treatment protocol. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Oct;56(5):633-641. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06339-X. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32667150.
5. Kiekens C, Boldrini P, Andreoli A, Avesani R, Gamna F, Grandi M, Lombardi F, Lusuardi M, Molteni F, Perboni A, Negrini S. Rehabilitation and respiratory management in the acute and early post-acute phase. "Instant paper from the field" on rehabilitation answers to the COVID-19 emergency. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Jun;56(3):323-326. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06305-4. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32293817.
6. Sun T, Guo L, Tian F, Dai T, Xing X, Zhao J, Li Q. Rehabilitation of patients with COVID-19. *Expert Rev Respir Med.* 2020 Dec;14(12):1249-1256. doi: 10.1080/17476348.2020.1811687. Epub 2020 Oct 12. PMID: 32799694.
7. Li Z, Zheng C, Duan C, Zhang Y, Li Q, Dou Z, Li J, Xia W. Rehabilitation needs of the first cohort of post-acute COVID-19 patients in Hubei, China. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020 Jun;56(3):339-344. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06298-X. PMID: 32672029.
8. Ramalingam MB, Huang Y, Lim PAC. Rehabilitation of a Post-Intensive Care Unit Patient After Severe COVID-19 Pneumonia. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020 Dec;99(12):1092-1095. doi: 10.1097/PHM.0000000000001606. PMID: 33002914.
9. Leandro GH, Martins DC, Vaz IM, Rios J. A Abordagem da Medicina Física e de Reabilitação nos Doentes com Síndrome Pós Internamento em Cuidados Intensivos por COVID-19 em Portugal [The Physical Medicine and Rehabilitation Approach in COVID-19 Patients with Post-Intensive Care Syndrome in Portugal]. *Acta Med Port.* 2020 Nov 2;33(11):778. Portuguese. doi: 10.20344/amp.14375. Epub 2020 Nov 2. PMID: 33160427.

10. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, Liu Z. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. J Phys Ther Sci. 2020;32(8):545-549. doi: 10.1589/jpts.32.545. Epub 2020 Aug 8. PMID: 32884178; PMCID: PMC7443542.

dr Maja Latinčić
specijalista pneumoftizilogije

DUGOTRAJNA OKSIGENOTERAPIJA NAKON COVID-19

COVID-19 ima brojne komplikacije. Jedna od njih je perzistirajuća hipoksemija koja se održava i nakon stabilizacije drugih parametara (kliničkih, laboratorijskih, radioloških).

Hipoksemija mora biti registrovana ponavljanim mjerenjima, u budnom stanju, u mirovanju i pri naporu, gasnima analizama arterijske krvi.

Respiratorna insuficijencija je stanje koje nastaje kao posljedica nesposobnosti respiratornog sistema da održava normalnu razmjenu gasova između vazduha i cirkulišuće krvi. Ona se odlikuje sniženim parcijalnim pritiskom kiseonika u arterijskoj krvi (hipoksemijom) i smanjenom saturacijom hemoglobina kiseonikom, sa povećanjem parcijalnog pritiska ugljen-dioksida (hiperkapnija) ili bez. Hipoksemijom se smatra parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi (PaO_2) ispod 9,3 kPa u prosjeku (normalni pritisci zavise od godina starosti), saturacija hemoglobina (SaO_2) ispod 0,94. Hiperkapnija se definiše kao povišen parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi (PaCO_2) iznad 6 kPa. Može biti akutna i hronična. Značajnom respiratornom insuficijencijom smatra se sniženje PaO_2 ispod 8 kPa (60 mmHg) i povećanje PaCO_2 iznad 6,6 kPa (50 mmHg) ako je poremećaj razmjene gasova u plućima nastao naglo, odnosno ako je respiratorna insuficijencija akutna. Hroničnu respiratornu insuficijenciju odlikuje trajna hipoksemija sa hiperkapnijom ili bez nje. Može biti latentna, kada se poremećaj razmjene gasova u plućima ispoljava pri fizičkom naporu ili manifestna, kada je gasni poremećaj mjerljiv i u mirovanju. Danas se koristi podjela respiratorne insuficijencije koja je zasnovana na patofiziološkim mehanizmima njenog nastanka, na tip I koji se odlikuje samo hipoksemijom i tip II u kojem postoje hipoksemija sa hiperkapnijom.

Simptomi mogu biti veoma oskudni ako hipoksemija i hiperkapnija nastaju postepeno.

Teška i veoma uporna glavobolja u vidu šljema, često praćena mučninom i povraćanjem, predstavlja prvi i veoma pouzdan znak respiratorne insuficijencije. Glavobolja može biti praćena slabljenjem oštine vida, akomodacije i suženjem vidnog polja. Inverzija sna i somnolentnost (pospanost), naročito poslije obroka, česti su simptomi. Zapaža se promjena karaktera, najprije u vidu razdražljivosti, zatim euforije, a slijede grubost i agresivnost. Pogoršanje stanja prate teži psihički poremećaji kao što su konfuznost, dezorijentisanost u vremenu i prema licima, a akustične halucinacije i psihoze su znaci koji prethode komi. Od neuroloških znakova u početku postoji disgrafija (drhtavo pisanje, ispuštanje ili ponavljanje slova i riječi pri pisanju), kasnije nastaje lepršajući (*flapping*) tremor pojedinih grupa mišića, naročito u predjelu lica, zatim gornjih ekstremiteta, kasnije cijelog tijela, a mogu se javiti i pravi epileptični napadi. Naglo pogoršanje hipoksemije i hiperkapnije praćeno je tahikardijom i arterijskom hipertenzijom. Koža je cijanotična, topla i vlažna. Lice je podbulo, oči sjajne, pogled blještav, prisutan je egzoftalmus - žablji *facies*. Disanje je otežano, prisutan je kašalj s

iskašljavanjem, rad disajne muskulature je pojačan, a sa pogoršanjem se javlja i abdominalni tip disanja. Kasnije disanje postaje površno. Uslijed pogoršanja hipoksemije i hiperkapnije nastaju oligurija, proteinurija i azotemija. Od velikog značaja je i dehidracija koja nastaje i veoma otežava ventilaciju.

Životni vijek ovih pacijenata do pojave dugotrajne oksigenoterapije u kućnim uslovima je ranije bio 3-5 godina od postavljanja dijagnoze.

Indikacije za dugotrajnu oksigenoterapiju (DOT) kod pacijenata koji su preboljeli COVID-19 važe kao i za HOBP i druga pulmološka oboljenja:

- stabilno stanje bolesti uz optimalnu fizikalnu i medikamentnu terapiju (bronhodilatatori, antibiotici, diuretici, kardiotonici, kortikosteroidi) u trajanju od najmanje tri sedmice
- najmanje dvije analize arterijske krvi bez udisanja kiseonika koje pokazuju trajno: parcijalni pritisak kiseonika $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$ (7,3kPa) ili 55-60 mmHg (7,3-8 kPa) uz prisustvo plućne hipertenzije, perifernih edema ili hematokrita $> 55\%$
- DOT se može propisati i bolesnicima koji u mirovanju ili u budnom stanju imaju PaO_2 veći od 8kPa, ali kod kojih, u toku fizičkog napora, dolazi do razvoja hipoksemije težeg stepena
- DOT se može prepisati i bolesnicima koji u mirovanju imaju hiperkapniju, a ispunjavaju sve ostale kriterijume za DOT.

Cilj dugotrajne oksigenoterapije je određivanje protoka kiseonika koji obezbjeđuje popravljanje hipoksemije tako da se PaO_2 poveća na 60-65mmHg u budnom stanju, tj. SpO_2 iznad 90-92%. Ovo se obično postiže protokom kiseonika od 1 do 4 litre u minuti. Oksigenoterapija se treba provoditi 16-24h dnevno preko nazalne kanile (preporučuje se kontinuirano praćenje SpO_2 u kućnim uslovima metodom pulsne oksimetrije), odnosno najmanje 15 sati dnevno.

Primjena O_2 u kućnim uslovima se vrši najčešće preko sljedećih sistema:

- gas u čeličnim bocama pod pritiskom
- tečni kiseonik
- koncentrator kiseonika.

Za primjenu tečnog kiseonika u kućnim uslovima koriste se rezervoari od nerđajućeg čelika, manje zapremine od 20, 30 i 40 litara koji su konstruisani na sličan način kao termos-boce. S obzirom na to da 1 litar tečnog kiseonika isparavanjem obezbjeđuje 860 litara gasa, to znači da rezervoar od 40 litara tečnog kiseonika sadrži približno 35.000 litara gasovitog kiseonika i može potrajati desetak dana pri brzini protoka od 2 L/min. Kiseonik se zatim iz rezervoara (bazne jedinice), u kojoj se nalazi na temperaturi od minus 192,96 °C, može koristiti direktno (uz pomoć regulatora koji služi za doziranje) ili se iz ovih rezervoara pune manje, portabilne boce koje bolesnik može ponijeti sa sobom ukoliko izlazi iz kuće.

Komprimovani kiseonik se nalazi u gasnim cilindrima (čeličnim bocama) za čije čuvanje nisu potrebni posebni uslovi, tj. nije potrebno hlađenje kao za čuvanje tečnog kiseonika.

Koncentratori za dobijanje kiseonika rade na električni pogon (moderni koncentratori sadrže litijumske baterije) i pomoću polupropusnih membrana izdvajaju kiseonik iz vazduha. Na ovaj način se može proizvesti dovoljna količina kiseonika za kućnu upotrebu i omogućeno je

kontinuirano snabdijevanje bez potrebe za nabavljanjem boca koje je teško nositi i koje zauzimaju mnogo prostora.

Indikaciju za dugotrajnu oksigenoterapiju postavlja isključivo specijalista pulmologije/pneumoftizilogije, dostavlja Fondu zdravstvenog osiguranja koji je u mogućnosti da obezbijedi koncentratore.

Prilikom propisivanja ove terapije treba procijeniti uslove za njeno sprovođenje:

1. Saglasnost bolesnika i njegove porodice za ovaj vid terapije
2. Redovno sprovođenje medikamentne terapije
3. Kontinuirana edukacija bolesnika i članova porodice o primjeni DOT-a
4. Redovne kontrole od strane članova komisije za dodjelu koncentratora kiseonika
5. Redovne kontrole serviseru o ispravnosti aparata
6. Prestanak pušenja
7. Stambeni i socijalni uslovi za posjedovanje koncentratora kiseonika.

Kod pacijenata s hroničnom respiratornom insuficijencijom, primjena DOT-a dovodi do poboljšanja plućne hemodinamike, povećanja stope preživljenja, povećanja snage, izdržljivosti, neuropsiholoških performansi, poboljšanja kvaliteta sna i života, smanjenja kardiovaskularnog opterećenja i rizika od opasnih aritmija, smanjenja sekundarne policitemije, poboljšanja bubrežne funkcije i sl.

Prednosti DOT-a su te da pacijent može normalno da boravi u kući, u okviru porodice, bez potrebe za čestim i dugotrajnim hospitalizacijama, a samim tim smanjeni su i troškovi liječenja. Kvalitet života pacijenta je na višem nivou. Život ovih bolesnika u porodičnom okruženju je sadržajni, psihološki podnošljiviji i daleko kvalitetniji nego u bolničkoj sredini.

Posljednjih godina je moguće u kućnim uslovima primijeniti i neinvazivnu mehaničku ventilaciju kod bolesnika kod kojih dugotrajna oksigenoterapija (DOT) nije u mogućnosti da obezbijedi adekvatnu oksigenaciju arterijske krvi.

Literatura:

1. Mitić-Milikić M. Kiseonička terapija u pulmologiji. U: Varagić V, Stevanović M.eds. Farmakoterapija u pulmologiji. Beograd: Ellit Medica, 1998:97-107.
2. Mitić-Milikić M. Kiseonička terapija. U: Bošnjak- Petrović V.eds.Hronična opstruktivna bolest pluća. Beograd: Medicinski fakultet, 2011:155-165.
3. American Thoracic Society. Home Oxygen Therapy. www.thoracic.org/sections/copd
4. Andrijević I et al: Dugotrajna oksigenoterapija-indikacije i primena. *Pneumon 2000*; 38 (1-2): 89 – 93
5. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Thoracic Society guidelines for home oxygen use in adults: accredited by NICETHorax 2015;70:i1-i43.
6. Trpkovic, Sladjana & Videnovic, Nebojsa. (2018). OKSIGENOTERAPIJA.

Vakcinacija bolesnika sa hroničnim i malignim bolestima respiratornog trakta

Prim. dr sc med. Mirko Stanetić,
red. prof. na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci
specijalista pneumoftizilogije

Osobe koje se liječe od hroničnih plućnih bolesti poput hronične opstruktivne plućne bolesti i bronhiektazija (uključujući emfizem i hronični bronhitis) ili rjeđih plućnih bolesti kao što su plućna fibroza i plućna arterijska hipertenzija imaju povećan rizik od teške manifestacije COVID-19 ukoliko se inficiraju. Pacijenti bi prevashodno trebali da koriste propisanu terapiju koja ima za cilj održavanje dosegnutog nivoa kontrole bolesti i sprečavanja egzacerbacija. Ako se nalaze u stabilnoj fazi bolesti, svakako bi se trebali vakcinisati protiv COVID-19. Stabilna faza bolesti znači da nemaju pogoršanje bolesti koje zahtijeva bolničko liječenje.

Bolesnici koji boluju od astme za vrijeme pandemije se trebaju liječiti prema pravilima, uključujući i korišćenje inhalacionih kortikosteroida kako bi bolest bila pod kontrolom, odnosno da bolesnik nema potrebe za uzimanjem lijekova za brzo otklanjanje simptoma. I bolesnicima s astmom se preporučuje vakcinisanje protiv COVID-19, uz umjerene mjere opreza kod bolesnika koji imaju tipičnu alergijsku astmu. Alergijske reakcije nakon primjene vakcine su u suštini rijetke. Pfizer/BioNTech [BNT162b2 mRNA vakcina] i Moderna [mRNA-1273 SARS-CoV-2 vakcina] ne bi trebale da se koriste kod pacijenata koji imaju istoriju ozbiljne alergijske reakcije na polietilen-glikol ili neki drugi sastojak vakcine. Smatra se da ne postoji povećan rizik od anafilakse nakon primjene vakcine protiv COVID-19 kod pacijenata s alergijama na hranu, ubod insekata ili lijekove. Pacijente sa teškom astmom koji primaju imunološku terapiju ne bi trebalo vakcinisati protiv COVID-19 istog dana kada primaju terapiju. Razmak nakon primjene vakcine protiv COVID-19 i neke druge vakcine, npr. protiv influence, trebao bi biti 14 dana.



Čini se da su pacijenti sa solidnim i hematološkim tumorima, kao i pacijenti sa rakom pluća i metastazirajućom bolešću rizičniji u pogledu obolijevanja od COVID-19, posebno u prvoj godini od postavljene dijagnoze. Za bilo koju malignu bolest aktivna bolest donosi značajno povećan rizik od ozbiljnog COVID-19. Međutim, veća incidenca i težina COVID-19 kod pacijenata sa malignitetom, za razliku od onih bez kancera, zasnovani su na rezultatima nekomparativnih retrospektivnih studija.

U svakodnevnoj praksi se veoma često od strane bolesnika sa malignim bolestima postavlja pitanje o potrebi vakcinacije protiv COVID-19. Vlastitih iskustava još nemamo, a stav gradimo na osnovu ESMO i NCCN smjernica koje su vodeće svjetske smjernice za dijagnostikovanje i liječenje bolesnika sa malignim bolestima. U doba pandemije u ovim smjernicama se nalaze i stavovi oko vakcinacije bolesnika sa malignim bolestima protiv COVID-19.



NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Version 2.0

03/10/2021

Prema NCCN smjernicama, pacijenti sa dijagnostikovanim kancerom i oni koji se liječe trebaju biti prioritet za vakcinaciju i trebaju biti vakcinisani kada im je dostupna bilo koja vakcina koju je odobrila FDA (Američka agencija za lijekove) i EMA (Evropska agencija za lijekove). Imunizacija se preporučuje svim pacijentima koji primaju citotoksičnu terapiju, ciljanu terapiju, imunološku terapiju sa inhibitorima PD-L1 receptora, terapiju zračenjem, uz

naglašavanje da su podaci o sigurnosti i djelotvornosti kod ovih pacijenata ograničeni. Kod bolesnika koji su liječeni operativnim putem, vakcinisanje treba odgoditi samo u ranom postoperativnom periodu. NCCN podržava upotrebu bilo koje dostupne vakcine Pfizer/BioNTech [BNT162b2 mRNA vakcina], Moderna [mRNA-1273 SARS-CoV-2 vakcina] i Janssen/Johnson&Johnson [Ad26.COV2.S adenovirusna vektorska vakcina]. U grupu adenovirusnih vektorskih vakcina spada i Sputnik V koji nije naveden u NCCN smjernicama, jer još nije odobren u EU. U cilju suzbijanja mogućnosti zaraze bolesnika sa malignom bolešću, naglašava se potreba vakcinacije njegovatelja i članova domaćinstva bolesnika.



GOOD SCIENCE
BETTER MEDICINE
BEST PRACTICE

<https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>

Iako su dokazi o vakcinaciji protiv COVID-19 pacijenata sa kancerom ograničeni, postoji dovoljno dokaza koji podržavaju vakcinisanje čak i pacijenata s malignitetom koji primaju imunosupresivnu terapiju. Zaštitni efekti vakcinacije mogu biti umanjeni kod pacijenata koji primaju terapiju lijekovima koje uništavaju B-ćelije (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD10 monoklonska antitijela i CD19 CAR-T ćelije) s obzirom na neoptimalni imunološki odgovor. Međutim, na osnovu ekstrapolacije podataka dobijenih sa drugim vakcinama i mehanizma djelovanja COVID-19 vakcine, moguće je procijeniti da su djelotvornost i sigurnost vakcinacije protiv COVID-19 slične onima kod pacijenata bez kancera, premda nedostaju podaci iz velikih kliničkih ispitivanja. Iako efikasnost COVID-19 vakcine može varirati kod pacijenata sa različitim malignim bolestima (tip tumora, stepen proširenosti bolesti, suštinska ili terapijski indukovana imunosupresija), sve ukazuje da korisnost vakcinacije znatno premašuju njene rizike.

Vrijeme vakcinacije zavisi od vrste terapije koju pacijent prima i idealno je kada se vakcinacija može provesti prije početka sistemske, ciljane ili imunološke terapije. Ako je pacijent već počeo sistemsku terapiju, razumno je vakcinisati ga tokom terapije.

Vakcinisanje zdravstvenih radnika koji se brinu o onkološkim pacijentima je prioritet.

Mjere fizičkog udaljavanja, maske, štitnici za lice, sredstva za dezinfekciju i druge higijenske mjere i dalje su potrebne tokom pandemije, uključujući i onkološke pacijente i svakako bi trebale pratiti strategije vakcinacije.