

Ishodi imunokompromitiranih nasuprot imunokompetentnih bolesnika oboljelih od Sars-Cov-2 infekcije ovisno o primjenjenoj terapiji u Respiracijskom centru KBC Osijek

Andrić, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:944753>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-03**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Iva Andrić

ISHODI IMUNOKOMPROMITIRANIH
NASUPROT IMUNOKOMPETENTNIH
BOLESNIKA OBOLJELIH OD
SARS-COV-2 INFEKCIJE OVISNO O
PRIMIJENJENOJ TERAPIJI U
RESPIRACIJSKOM CENTRU OSIJEK

Diplomski rad

Osijek, 2023.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

Iva Andrić

**ISHODI IMUNOKOMPROMITIRANIH
NASUPROT IMUNOKOMPETENTNIH
BOLESNIKA OBOLJELIH OD
SARS-COV-2 INFEKCIJE OVISNO O
PRIMIJENJENOJ TERAPIJI U
RESPIRACIJSKOM CENTRU OSIJEK**

Diplomski rad

Osijek, 2023.

Rad je ostvaren u: Respiracijski centar, KBC Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Ozana Katarina Tot, dr. med.

Rad ima 20 stranica i 8 tablica

SADRŽAJ

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. UVOD | 1 |
| 1.1. Epidemiologija..... | 1 |
| 1.2. Patofiziologija bolesti | 2 |
| 1.3. Dijagnostika..... | 3 |
| 1.4. Klinička slika | 3 |
| 2. CILJEVI | 5 |
| 3. MATERIJALI I METODE | 6 |
| 3.1. Ustroj studije | 6 |
| 3.2. Ispitanici | 6 |
| 3.3. Metode..... | 6 |
| 3.4. Statističke metode | 7 |
| 4. REZULTATI..... | 8 |
| 5. RASPRAVA..... | 12 |
| 6. ZAKLJUČAK | 15 |
| 7. SAŽETAK..... | 16 |
| 8. SUMMARY | 17 |
| 9. LITERATURA..... | 18 |
| 10. ŽIVOTOPIS | 20 |

1. UVOD

1.1. Epidemiologija

COVID-19 je akutna respiratorna bolest uzrokovana SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), virusom iz *coronaviridae* obitelji (1). Od prvog zabilježenog slučaja, u Wuhanu u prosincu 2019. do srpnja 2022. zabilježeno je preko 600 milijuna slučajeva zaraze COVID-19 virusom, od kojih je preko 6 milijuna završilo fatalnim ishodom (2).

Po trenutnim saznanjima, SARS-CoV-2 mutira brzinom od $1,1 \times 10^{-3}$ promjena nukleotida po lokusu na godinu(3). Naime, pronalazak efektivnog cjepiva otežala je među ostalim i rapidna pojava mutiranih varijanti virusa. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, prema engl. *World Health Organisation*) klasificira posebice zabrinjavajuće sojeve koji bi mogli imati značajan učinak na epidemiološku situaciju kao „*Variants of Concern*“ (4). Dominantni soj u Europi u trenutku pisanja rada je *omicron*, koji je prvi puta zabilježen u Južnoj Africi u studenome 2021, a ima 2,8 puta veću infektivnost u usporedbi s delta varijantom koja mu je prethodila(1). Situaciju komplicira i mogućnost postojanja nekoliko različitih varijanti unutar istog domaćina, a dokazano je da se dominantni soj virusa može mijenjati tijekom razvoja bolesti. Ova osobina dolazi do izražaja posebice kod imunosuprimiranih pacijenata – domaćini sa stečenom hipogamaglobulinemijom omogućavaju veći turnover dominantnih viralnih sojeva u slučajevima „dugog“ COVID-19 (3).

SARS-CoV-2 se prenosi predominantno respiratornim putem te fomitima. Rijedi, ali mogući putevi zaraze su vertikalna transmisija s majke na dijete prilikom poroda te feko-oralna transmisija. Inkubacijski period traje u prosjeku oko 6 dana, iako WHO navodi moguće periode od 1 do 14 dana. Dužina inkubacijskog perioda raste s dobi, primjerice, u pacijenata starijih od 60 on iznosi u prosjeku 12 dana (5).

Brzina širenja SARS-CoV-2 je velika upravo zbog činjenice da čak 30% do 60% zaraženih ima blage ili nikakve simptome. Količina virusa u respiratornim uzorcima COVID-19 pacijenata bila je najviša tijekom prvih dana pojave simptoma, a procjenjuje se da je presimptomatska transmisija odgovorna za 4,2% do 44,4% slučajeva zaraze (3).

1.2. Patofiziologija bolesti

Virus ulazi u organizam vežući se za ljudske angiotenzin-konvertaza enzim 2 (ACE2, prema engl. *Angiotensin-converting enzyme 2*) receptore na respiratornom epitelu. Ovi receptori su eksprimirani na mnogim drugim stanicama, poput enterocita, miokardijalnih stanica te stanica proksimalnih tubula bubrega (1).

Noksa koju virus uzrokuje može se podijeliti na ranu fazu uzrokovanu neposrednim djelovanjem i razmnožavanjem virusa te kasnu fazu posredovanu domaćinovim imunološkim odgovorom na virus (1). Učinak SARS-CoV-2 najviše se vidi na plućima, gdje uzrokuje difuzno alveolarno oštećenje uz formaciju hijalinih membrana te plućnu mikroemboliju. Faktori koji uzrokuju nastanak plućnog edema su endotelitis kao posljedica direktnog oštećenja vaskularnih struktura prilikom razmnožavanja virusa, disregulacija renin-angiotenzin-aldosteron sustava (RAAS) zbog djelovanja na ACE2 receptore, disfunkcija kalikrein-bradikinin sustava koja povećava kapilarnu permeabilnost te naposljetku kontrakcije epitelnih stanica koje uzrokuju poremećaje na razini međustaničnih spojeva(1).

Endotelitis te hiperkoagulabilno stanje krvi uzrokovano pretjeranim imunskim odgovorom ujedno dovode i do pojave multisistemskih mikroembolijskih incidenata. Aktivacija sustava komplementa kao i aktivacija endotela induciraju sintezu von Willebrandova faktora (vWf) i faktora VIII, a smanjenje antitrombina te smanjenu aktivaciju ADAMTS13, enzima zaduženog za inaktivaciju vWf. Aktivirani neutrofilii dodatno stabiliziraju mikrotrombe(3). Osim pluća, organi frekventno zahvaćeni su srce, s nalazima limfoidne infiltracije miokarda te trombolijskih incidenata koji dovode do fulminantne kardiomiopatije u teškim slučajevima, zatim infiltracija limfoidnog tkiva limfnih čvorova i slezene gdje uzrokuje nekrozu, atrofiju te depleciju T-limfocita (6). U mozgu, čest je nalaz ishemijskog infarkta s perivaskularnom mikrohemoragijom, infiltracija T-limfocita pronađena je u perivaskularnom, parenhimalnom te leptomeningealnom tkivu uz prisutnu aktivaciju mikroglije i astrocita (3).

SARS-CoV-2 izbjegava prirodenu imunost antagoniziranjem sustava interferona. Smanjuje broj T-limfocita, NK stanica, monocita i ostalih imunostanica u perifernoj krvi. Citokini poput interleukina 5 i interleukina 13 su povišeni, a infiltracija makrofaga u plućima rezultira povišenom razinom interleukina 6 i IP-10, što potiče nastanak citokinske oluje. Vrhunac imunološkog odgovora postiže se 4 tjedna nakon inokulacije, a zabilježen je viši vrhunac u oboljelih s težim oblikom bolesti. Većina studija pokazuje spori pad razine neutralizirajućih protutijela tijekom sljedećih nekoliko mjeseci, iako još uvijek ne postoji konsenzus koliko

UVOD

dugo imunost traje, za sada se čini da je imunosni odgovor visoko individualan. Zabilježena je T-limfopenija te gubitak funkcije i CD4+ i CD8+ limfocita tijekom akutne faze bolesti(3).

1.3. Dijagnostika

COVID-19 dijagnosticira se PCR testom, a danas je moguća i *point-of-care* dijagnostika pomoću brzog antigenskog testa.

1.4. Klinička slika

Klinička manifestacija COVID-19 varira od potpuno asimptomatske, blagih općih infektivnih simptoma uz faringitis, rinoreju i konjuktivitis, do perzistentnog kašlja, dispneje, visoke vrućice koja vodi u multisistemsko organsko zatajenje. Specifičan simptom je anosmija kao posljedica sposobnosti virusa da infiltrira olfaktorni živac. Ekstrapulmonalni simptomi poput gastrointestinalnih smetnji, meningoencefalitisa, epileptičkih napadaja, poremećaja rada srca, jetrene funkcije i posebice akutnog renalnog zatajenja su mogući. Procjenjuje se da oko 80 % oboljelih ima blagi oblik bolesti, dok oko 5 % zahtjeva hospitalizaciju na jedinici intenzivnog liječenja. U većini slučajeva bolest se razriješi nakon 10 dana (3). Primjećeni su određeni simptomi i znakovi koji predviđaju razvoj težeg oblika bolesti, poput broja trombocita ispod 100/mL, vrijednosti feritina manje od 300 ng/mL, povišene vrijednosti troponina, znakova akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS) uz saturaciju nižu od 95 %, frekvenciju disanja manju od 30/min i smanjen PaO_2/FiO_2 ispod 150 mmHg te hemodinamske nestabilnosti. Najznačajniji prognostički parametar je čini se vrijednost D-dimera veća od 1 mg/L. Povećan omjer neutrofila nasprot limfocita (NLR prema engl. *Neutrophil-lymphocyte ratio*) i povećan omjer trombocita prema limocitima su pretkazatelji citokinske oluje (1). Loš prognostički znak također imaju i muški spol, pretilost te životna dob iznad 70. Negativnu predikcijsku vrijednost u vidu mortaliteta ima pojava akutnog bubrežnog zatajenja, uz koju se veže smrtnost od 91 % (1, 6). Ukupna smrtnost iznosi oko 2 - 6 % no doseže vrijednosti od 20 % u dobnim skupinama iznad 80 godina (1, 3).

Ne postoji ciljana terapija za COVID-19. Pacijenti s perzistentnom dispnejom i febrilitetom zahtjevaju hospitalizaciju i punu kliničku obradu uz respiratornu potporu. Antiviralna terapija dokazano smanjuje duljinu hospitalizacije no samo ako se primjeni dovoljno rano u tijeku bolesti. Remdesivir se pokazao učinkovitim, no ne kao monoterapija i u podmaklom stadiju

UVOD

bolesti. Kombinacija interferona beta-1b, ribavirina i lopinavir/ritonavira se pokazala učinkovitom u smanjenju duljine hospitalizacije. Rekonvalescentna plazma s neutralizirajućim protutijelima se također pokazala učinkovitom ukoliko je primjenjena u ranoj fazi bolesti i prije nastanka hipoksemije, posebice u starijih pacijenata. Kortikosteroidi u nekim studijama su smanjili smrtnost za čak 30 %, a posebice dobro djeluju u slučajevima razvoja encefalitisa. Baricitinib, inhibitor janus kinaze, se pokazao korisnim u kombinaciji s remdesivirom (3).

CILJEVI

2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja su:

- Ispitati razlike u smrtnosti i duljini hospitalizacije COVID-19 oboljelih imunosuprimiranih pacijenata nasuprot imunokompetentnih ovisno o primljenoj terapiji
- Ispitati razlike ishoda liječenja imunosuprimiranih pacijenata nasuprot imunokompetentnih ovisno o spolu te razlike ishoda ovisno o prisutnim komorbiditetima.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječna studija s povijesnim podacima.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti liječeni u Respiracijskom centru u KBC Osijek koji primaju imunosupresivnu ili biološku terapiju u sklopu reumatoloških i autoimunih bolesti, kao i pacijenti koji su primili transplanirani organ te pacijenti koji primaju kemoterapiju zbog maligniteta. Kontrolna skupina su imunokompetentni COVID-19 pacijenti liječeni u Respiracijskom centru KBC Osijek. Ispitivanje obuhvaća 103 pacijenata, od kojih je 45 imunosuprimirano, a 58 imunokompetentno.

3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz bolničkog informacijskog sustava (BIS) Respiracijskog centra KBC Osijek u vremenskom rasponu od travnja 2021. do travnja 2022. godine. Za svakog pojedinačnog ispitanika prikupili su se podaci o dobi, spolu, broju dana provedenih na odjelu intenzivne jedinice te krajnjem ishodu hospitalizacije, koji su smrt ili premještaj na drugi odjel. Prikupljene su informacije o tipu imunosupresivne terapije koju ispitanici kronično koriste, odnosno patološkom stanju koje je dovelo do imunosuprimiranosti. Od komorbiditeta prikupljeni su podaci najčešćim stanjima – hipertenziji, dijabetesu melitusu tipa 2 (DM2) te pretilosti. Također, prikupljeni su podaci o terapiji koju su pacijenti primili tijekom trajanja hospitalizacije, kao i podaci o procijepljenosti, gdje se ispitanici koji su primili barem jednu dozu COVID-19 cjepiva bilježe kao procijepljeni.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike u kategorijskim varijablama testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razina značajnosti je postavljena na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).

REZULTATI

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na sveukupno 103 ispitanika, 58 (56 %) imunokompetentnih i 45 (44 %) imunosuprimiranih. Dob nije normalne distribucije (Shapiro - Wilk $P < 0,001$). (Tablica 1). Nije uočena razlika u ishodu ovisno o dobi imunosuprimiranih ispitanika nasuprot imunokompetentnim (Fischerov egzakti test, $P = 0,56$).

Tablica 1. Opća obilježja ispitanika

| Obilježje | Broj ispitanika (%) | | |
|--|---------------------|------------------|------------------|
| | imunokompetentni | imunosuprimirani | ukupno |
| Spol [broj (%)] | | | |
| Muški | 37 (63,8) | 24 (53,3) | 61 (59) |
| Ženski | 21 (36,2) | 21 (46,7) | 42 (41) |
| Dob [medijan (interkvartilni raspon)] | 67 (58 – 74) | 64 (56 – 72) | 66 (57,5 – 72,5) |

Ispitanici su primali kortikosteroidnu terapiju, remdesivir, rekonvalescentnu plazmu ili drugu biološku terapiju (Tablica 2). 6 pacijenata (5,8 %) iz skupine imunosuprimiranih nije primilo nikakvu terapiju.

Tablica 2. Raspodjela ispitanika prema primijenjenoj terapiji

| Terapija | Broj ispitanika (%) | | |
|-------------------------|---------------------|------------------|-----------|
| | Imunokompetentni | Imunosuprimirani | Ukupno |
| Kortikosteroidi | | | |
| Primili | 44 (75,9) | 32 (71,1) | 76 (73,8) |
| Nisu primili | 14 (24,1) | 7 (15,6) | 21 (20,4) |
| Remdesivir | | | |
| Primili | 9 (15,5) | 9 (20) | 18 (17,4) |
| Nisu primili | 49 (84,5) | 30 (66,7) | 79 (76,7) |
| Rekonvalescentna plazma | | | |
| Primili | 0 (0) | 4 (8,9) | 4 (3,9) |
| Nisu primili | 58 (100) | 35 (77,8) | 39 (37,9) |
| Imunoglobulini | | | |
| Primili | 1 (1,7) | 5 (11,1) | 6 (5,8) |
| Nisu primili | 57 (98,3) | 34 (75,6) | 91 (88,3) |
| Druga biološka terapija | | | |
| Primili | 1 (1,7) | 2 (4,4) | 3 (2,9) |
| Nisu primili | 57 (98,3) | 37 (82,2) | 94 (91,3) |

REZULTATI

Smrtnost u obje skupine bila je 76,7 %. U skupini imunosuprimiranih smrtnost neovisno o terapiji je iznosila 88,9 %, a u skupini imunokompetentnih iznosila je 67,2 %. Uočena je razlika u smrtnosti između imunosuprimiranih ispitanika i kontrolne skupine (Fischerov egzakti test, $P = 0,01$). Uočena je razlika u smrtnosti između imunosuprimiranih i imunokompetentnih ispitanika koji nisu primali biološku terapiju (Fischerov egzakti test, $P = 0,01$) (Tablica 3).

Tablica 3. Smrtnost ovisno o primijenjenoj terapiji

| terapija | Umrli [smrtnost (%)] | | <i>P</i> (Fischerov egzakti test) |
|-------------------------|----------------------|------------------|-----------------------------------|
| | Imunokompetentni | Imunosuprimirani | |
| Kortikosteroidi | | | |
| Primili | 34 (77,3) | 28 (87,5) | 0,37 |
| Nisu primili | 5 (35,7) | 6 (85,7) | 0,06 |
| Remdesivir | | | |
| Primili | 7 (77,8) | 8 (88,9) | >0,99 |
| Nisu primili | 32 (65,3) | 26 (86,7) | 0,07 |
| Rekonvalescentna plazma | | | |
| Primili | / | 4 (100) | / |
| Nisu primili | 39 (67,2) | 30 (85,7) | 0,06 |
| Imunoglobulini | | | |
| Primili | 0 (0) | 5 (100) | 0,17 |
| Nisu primili | 39 (68,4) | 29 (85,3) | 0,09 |
| Druga biološka terapija | | | |
| Primili | 0 (0) | 0 (0) | / |
| Nisu primili | 39 (68,4) | 34 (91,9) | 0,01 |

Medijan duljine hospitalizacije imunokompetentnih ispitanika iznosi 7 (interkvartilni raspon 4 – 9), a u imunosuprimiranih medijan iznosi 6,5 (interkvartilni raspon 3 – 10,25). Maksimalna zabilježena dužina hospitalizacije iznosi 27 dan, a minimalna samo 1 dan. Nije uočena razlika u duljini hospitalizacije ovisno o imunskom statusu ispitanika (Mann-Whitney U test, $P = 0,62$). Nije uočena razlika u duljini hospitalizacije ovisno o primijenjenoj terapiji između imunosuprimiranih i imunokompetentnih ispitanika (Tablica 4).

REZULTATI

Tablica 4. Duljina hospitalizacije ovisno o primljenoj terapiji

| Terapija | Duljina hospitalizacije [medijan (interkvartilni raspon)] | | P (Mann-Whitney U test) |
|----------------------------|--|--------------------|----------------------------|
| | Imunokompetentni | Imunosuprimirani | |
| Kortikosteroidi | | | |
| Primili | 8 (5 – 9,25) | 5,5 (3 – 10) | 0,16 |
| Nisu primili | 3 (2 – 5) | 8 (1 – 13) | 0,43 |
| Remdesivir | | | |
| Primili | 9 (8 – 14) | 7 (5 – 12) | 0,44 |
| Nisu primili | 6 (4 – 9) | 5,5 (2,75 – 10) | 0,16 |
| Rekonvalescentna plazma | | | |
| Primili | / | 7,5 (4,75 – 10,25) | / |
| Nisu primili | 7 (4 – 9) | 6 (3 – 10) | 0,13 |
| Imunoglobulini | | | |
| Primili | 8 (8 – 8)* | 11 (6 – 15) | >0,99 |
| Nisu primili | 7 (4 – 9) | 5,5 (2,75 – 10) | 0,07 |
| Druga biološka | | | |
| Primili | 8 (8 – 8)* | 4 (2,5 – 5,5) | 0,67 |
| Nisu primili | 7 (4 – 9) | 6 (3 – 10,5) | 0,26 |

*skupinu čini samo jedan slučaj

Smrtnost muških ispitanika iznosila je 78,7 %, a smrtnost ženskih ispitanika iznosila je 73,8 %. Nije uočena razlika u smrtnosti ovisno o spolu ispitanika (Fischerov egzakti test, $P = 0,64$).

Tablica 5. Smrtnost ovisno o spolu

| Imunosni status | Umrli [smrtnost (%)] | | P (Fischerov egzakti test) |
|------------------|----------------------|-----------|-------------------------------|
| | Muškarci | Žene | |
| Imunokompetentni | 25 (67,6) | 14 (66,7) | >0,99 |
| Imunosuprimirani | 23 (95,8) | 17 (81) | 0,17 |

Najučestaliji komorbiditet bila je hipertenzija (68 % ispitanika), zatim dijabetes melitus tip 2 (27,2 %), pa pretilost (21,4 %) (Tablica 6.)

REZULTATI

Tablica 6. Podjela komorbiditeta po skupinama

| komorbiditet | Broj ispitanika (%) | | |
|-------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| | Imunokompetentni | Imunosuprimirani | Ukupno (% od svih) |
| Hipertenzija | 40 (71,4) | 30 (66,7) | 70 (68) |
| Dijabetes melitus | 16 (28,6) | 12 (26,7) | 28 (27,2) |
| Pretilost | 15 (26,8) | 7 (15,6) | 22 (21,4) |

Nije uočena razlika u smrtnosti ovisno o prisutnosti hipertenzije u ispitanika u skupinama imunokompetentnih i imunosuprimiranih (Tablica 7).

Tablica 7. Smrtnost ovisno o Hipertenziji

| Imunosni status | Umrli [smrtnost (%)] | | <i>P</i> (Fischerov egzaktni test) |
|------------------|----------------------|---------------|---------------------------------------|
| | Hipertenzija | | |
| | Prisutna | Nije prisutna | |
| Imunokompetentni | 30 (75) | 9 (50) | 0,08 |
| Imunosuprimirani | 26 (86,7) | 14 (93,3) | 0,65 |

Nije uočena razlika u smrtnosti ovisno o prisutnosti dijabetesa melitusa u skupini imunokompetentnih i imunosuprimiranih (Tablica 8).

Tablica 8. Smrtnost ovisno o dijabetesu

| Imunosni status | Umrli [smrtnost (%)] | | <i>P</i> (Fischerov egzaktni test) |
|------------------|----------------------|---------------|---------------------------------------|
| | Dijabetes melitus | | |
| | Prisutan | Nije prisutan | |
| Imunokompetentni | 11 (68,8) | 28 (66,7) | >0,99 |
| Imunosuprimirani | 11 (91,7) | 29 (87,9) | >0,99 |

RASPRAVA

5. RASPRAVA

Mortalitet COVID – 19 pacijenata razlikuje se ovisno o geografskoj regiji te je pod utjecajem nekoliko faktora, najviše ekonomskog statusa zemlje. Opća smrtnost COVID-19 pacijenata u jedinicama intenzivne skrbi u svijetu je 35,5 %, u Europi iznosi 33,4 % (7). Smrtnost pacijenata Respiracijskog centra u KBC Osijek iznosila je 76,7 %. U svrhu preciznije usporedbe, smrtnost prijavljena u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti Dr. Fran Mihaljević iznosi 50 % (8). Po ukupnoj smrtnosti bliži smo zemljama Bliskog istoka nego Zapadne Europe. Vjerojatni razlog tome je multifaktorijalan no jedan od faktora koji se jasno ističe pregledavanjem pojedinačnih slučajeva je kasni primitak pacijenata u Jedinicu intenzivnog liječenja. Naime u ovaj izračun su uključeni i pacijenti koji su proveli manje od 24 sata u JIL-u jer su premješteni s odjela infektologije u stanju prijetecćeg multiorganskog zatajenja te su završili smrtnim ishodom unatoč svim poduzetim mjerama resuscitacije. U prilog tome idu podaci o danima provedenim u JIL-u, gdje prosječno vrijeme provedeno u Respiracijskom centru KBC Osijek iznosi 7,4 dana nasuprot prosječnih 18 u Fran Mihaljević(8). U svrhu pojednostavljivanja prikaza podataka, u ovom istraživanju su svi pacijenti koji su proveli samo nekoliko sati u Respiracijskom centru zabilježeni kao da su proveli 1 dan, no u stvarnosti najkraće zabilježeno vrijeme je svega sat vremena do smrtnog ishoda, iz čega je očito da je pacijent primljen u svrhe reanimacije. Za usporedbu, najkraće provedeno vrijeme u ranije spomenutom izvješću Klinike Fran Mihaljević bilo je 3 dana (8).

Uočena je značajna razlika u smrtnosti između imunosuprimiranih i imunokompetentnih pacijenata, 88,9 % naprema 67,2 %. Ovaj rezultat je u skladu s zaključcima studija objavljenih na temu imunosuprimiranosti u COVID-19 infekciji. Primjerice istraživanje u Španjolskoj je pokazalo 60 % veću stopu smrtnosti u imunosuprimiranih nasuprot imunokompetentnim pacijentima (9). Od primijenjene terapije najčeše su korišteni kortikosteroidi, a nakon njih remdesivir koji je primilo samo 18,6 % pacijenata. Rekonvalescentnu plazmu je primilo samo 4 pacijenta, što je onemogućilo statističku obradu podataka, a prema smjernicama za liječenje COVID-19 infekcije efektivnim od 17. listopada 2022. korištenje rekonvalescentne plazme se ne preporučuje. Situacija je ista u slučaju imunoglobulina. Samo 3 pacijenta je primalo drugu biološku terapiju, točnije baricitinib, casirivimab + imdevimab, i ustekinumab. Statistička analiza nije bila moguća iako je zanimljiva činjenica da su sva 3 pacijenta preživjela. Nove COVID-19 smjernice preporučuju korištenje antagonista interleukina 6, poput tocilizumaba, u kombinaciji s kortikosteroidnom terapijom. Baricitinib te kombinacija nirmatrelvir/ritonavir su trenutačno preporučeni kao

RASPRAVA

potencijalno korisni. Opći zaključak je teško donijeti s obzirom da su i imunokompetentni i immunosuprimirani pacijenti liječeni poglavito istom terapijom usprkos različitom patofiziološkom razvoju bolesti, no pokazano je da primjena kortikosteroida nije imala utjecaja na ishod bolesti u ovom istraživanju. Pozitivan utjecaj kortikosteroida zabilježen je u više istraživanja, ali taj utjecaj je skroman, u jednoj studiji pokazuje smanjenje stope smrtnosti za 3%, dok je u nekim studijama dokazana pozitivna korelacija doze kortikosteroida i smrtnosti (10, 11). Primjena kortikosteroida također nije imala učinka na duljinu hospitalizacije. Prema trenutnim smjernicama primjena remdesivira je opravdana u imunokompromitiranih te u prvih 7 dana od nastupa bolesti u imunokompetentnih bolesnika, no u ovom istraživanju nije pokazan njegov utjecaj na krajnji ishod bolesti.

U znanstvenoj literaturi od početka COVID-19 dobro je zabilježena razlika u ishodu bolesti između spolova. Muškarci imaju statistički veću šansu razvoja teškog oblika bolesti, primitka u jedinicu intenzivnog liječenja i smrtnog ishoda (10). Iako su muškarci činili većinu ispitanika u skupinama imunokompetentnih i immunosuprimiranih u ovom istraživanju, nije pronađena veza između muškog spola i lošijeg ishoda bolesti u obje skupine. Medijan dobi bio je 66, što je u skladu s medijanom dobi sličnih istraživanja, 69,5 u Klinici za infektivne bolesti Fran Mihaljević, i 65,5 u studiji provedenoj u jedinicama intenzivnog liječenja u Grčkoj (8, 13). U ovom istraživanju nije uočena veza dobi bolesnika s lošijim ishodom bolesti, iako je u drugim istraživanjima uočeno da pacijenti stariji od 70 imaju 65 % veći rizik za infekciju, 2 puta veći rizik za primitak u JIL, i 3,6 puta veći rizik smrtnog ishoda (10). S obzirom na uzak raspon dobi u obje skupine (interkvartilni raspon od 58 do 74 za imunokompetentne i od 56 do 72 za immunosuprimirane) bilo bi teško izvući zaključak o utjecaju dobi na razlike u smrtnosti među skupinama ispitanika.

Od komorbiditeta uspoređivani su arterijska hipertenzija, dijabetes melitus i pretilost. Hipertenzija je najučestaliji komorbiditet, kako u ovom istraživanju (68 % svih ispitanika) tako i u svim izvorima koji su korišteni za ovaj rad. Nije pronađena veza prisutnosti arterijske hipertenzije s lošijim ishodom bolesti. Druga najčešća prisutna dijagnoza bila je dijabetes melitus, u 27,2 % ispitanika, i otprilike jednakom raspodjelom između immunosuprimiranih i kontrolne skupine (26,7 % nasuprot 27,6 %). U svrhu usporedbe, u Zagrebu taj broj iznosi 24 % , a 22 % u istraživanju u intenzivnim jedinicama u New Yorku koje je pokazalo povezanost DM s većom stopom hospitalizacije (8, 14). U ovom istraživanju nije pronađena veza prisutnosti ovog komorbiditeta i većeg mortaliteta, no ta povezanost je zabilježena u nekoliko istraživanja koja su se fokusirala na dijabetičare (11).

RASPRAVA

Pretilost je pronađena u 21,4 % ispitanika, sa značajnim razlikama između skupine imunokompetentnih (25,9 %) i imunosuprimiranih pacijenata (15,6 %). Iako je zabilježena jasna povezanost prekomjerne tjelesne težine (BMI veći od 25) i pretilosti (BMI veći od 30) u više istraživanja, u ovom radu bilo je nemoguće usporediti utjecaj pretilosti na ishod bolesti zbog nedostatka podataka o tjelesnoj težini i visini pacijenata. Bilo bi pogrešno zaključiti da su pacijenti kojima nije unesen *obesitas* pod dijagnoze normalne tjelesne težine (BMI između 18 i 25), ako uzmemo u obzir izvještaje HZZJZ po kojima 65 % Hrvata ima prekomjernu tjelesnu težinu, a u dobnim skupinama od 65 do 74 godine čak 79 % (12)!

Od kraja 2019. pa do trenutka pisanja ovog rada, demografska slika Respiracijskog centra se promijenila. Usprkos nekim zabrinjavajućim svojstvima *omicron* varijante, ono što ga odlikuje je i blaža klinička slika. COVID-19 u javnosti sve više zauzima poziciju uobičajene sezonske gripe. Može li se ovaj neurotropni virus koji ostavlja dugoročne posljedice u više od 80 % oboljelih usporediti sa sezonskom gripom ostaje upitno, no činjenica jest da su populacije pod najvećim rizikom u ovom trenutku osobe starije životne dobi te imunosuprimirani (13). Populacija Europe, pa tako i Hrvatske stari – uzimajući u obzir gore navedena saznanja drastičnijoj prezentaciji bolesti u starijih od 70 godina, utjecaj ovog virusa na zdravlje zajednice ne smije se podcijeniti. Ono što je iznenađujuće, tijekom istraživanja i pripreme izvora za ovaj rad postalo je očito da imunosuprimirani pacijenti još uvijek nisu dovoljno zastupljeni u dosada objavljenim istraživanjima o SARS-CoV-2. Svaka vrsta imunosuprimiranosti dolazi sa svojim individualnim izazovima te se razlikuju u patofiziološkim procesima nastanka bolesti, koji nisu dovoljno dobro istraženi čak ni u imunokompetentnih pacijenata. Zabrinjavajuće jest što iako polako postaju sve zastupljeniji u COVID-19 jedinicama intenzivnog liječenja, još uvijek ne postoje specifične smjernice za liječenje imunosuprimiranih pacijenata. To često rezultira primjenom kortikosteroida i imunosupresivne terapije u svrhu prevencije hiperinflamatornog stanja u osoba koje nisu fiziološki u stanju proizvesti takav imunološki odgovor. Imunosuprimirani pacijenti također zahtijevaju veću razinu vigiliteta u slučaju zaraze, te je često nužan potpuno individualiziran pristup terapiji kako bi ju optimizirali za pacijentove specifične potrebe i komorbiditete. Čini se da opća populacija trenutno čeka trenutak kada SARS-CoV-2 više neće biti javnozdravstveni problem, kao da će nestati istom brzinom kojom se i pojavio, no razina socijalne svijesti o zaštiti najranjivijih skupina od ovog virusa ostaje na zapanjujuće niskoj razini.

ZAKLJUČAK

6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Imunosupresija značajno povećava smrtnost COVID-19 pacijenata u odnosu na imunokompetentne pacijente.
- Primjena kortikosteroida, remdesivira, rekonvalescentne plazme, imunoglobulina i druge biološke terapije nije dovela do promjene ishoda liječenja imunosuprimiranih i imunokompetentnih ispitanika.
- Primjena kortikosteroida, remdesivira, rekonvalescentne plazme, imunoglobulina i druge biološke terapije nije utjecala na duljinu hospitalizacije ispitanika.
- Dob i spol ispitanika nisu utjecali na krajnji ishod ispitanika u obje skupine.
- Prisutnost hipertenzije ili dijabetesa nije utjecala na krajnji ishod pacijenata u obje skupine.

7. SAŽETAK

Ciljevi istraživanja: Ciljevi istraživanja bili su ispitati razlike u smrtnosti i dužini hospitalizacije COVID-19 oboljelih, imunosuprimiranih pacijenata nasuprot imunokompetentnih ovisno o primljenoj terapiji te ispitati razlike ishoda liječenja istih pacijenata ovisno o demografskim varijablama i prisutnim komorbiditetima.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: Istraživanje obuhvaća 103 pacijenta pozitivna na COVID-19 liječenih u RC KBC-a Osijek, 58 imunokompetentnih i 45 imunosuprimiranih. Iz bolničkog informacijskog sustava prikupljeni su podaci o danima provedenim u RC, primijenjenoj terapiji, ishodu liječenja, dobi, spolu, komorbiditetima i kroničnoj terapiji.

Rezultati: Smrtnost imunosuprimiranih pacijenata bila je 88,9 % u odnosu na 67,2 % u imunokompetentnih (Fischerov egzaktni test, $P = 0,01$). Nije uočena razlika u smrtnosti između dvije skupine ovisno o primijenjenoj terapiji kortikosteroidima, remdesivirom, rekonvalescentnom plazmom, imunoglobulinima ili drugom biološkom terapijom. Medijan duljine hospitalizacije iznosi 7 dana za imunokompetentne i 6,5 za imunosuprimirane, i nije uočena razlika u duljini. Nije pronađena razlika u smrtnosti u skupinama imunosuprimiranih i imunokompetentnih ovisno o spolu, dobi ili prisutnosti hipertenzije i dijabetesa melitusa.

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da postoji značajna razlika u ishodu bolesti ovisno o prisutnosti imunosuprimiranosti u COVID-19 pacijenata. Primijenjena terapija nije imala utjecaj na krajnji ishod imunosuprimiranih pacijenata u odnosu na imunokompetentne, kao ni spol, dob te hipertenzija i dijabetes. Primljena terapija nije imala učinka na duljinu hospitalizacije pacijenata.

Ključne riječi: COVID-19, imunosuprimirani, terapija

SUMMARY

8. SUMMARY

Outcomes of immunocompromised versus immunocompetent patients with SARS-Cov-2 infection depending on the therapy administered at the Respiratory Center of the University Hospital Center Osijek

Objectives: The aim of this study was to determine the difference of the outcomes in immunocompromised patients versus immunocompetent control group depending on the administered therapy, demographic factors and comorbidities.

Study Design: cross-sectional study with historical data

Patients and Methods: The study included 103 COVID-19 positive patients, 58 (56 %) immunocompetent and 45 (44 %) immunocompromised, treated at the Respiratory Center of the University Hospital Center Osijek, in the period from April 2021. to April 2022. Data on age, sex, existing comorbidities, the length of hospitalization and the therapy administered during the hospitalization were collected from the available medical documentation.

Results: The mortality of immunocompromised patients was 88,9 % in comparison to 67,2 % among the immunocompetent (Fischer's exact test, $P = 0,01$). There was no difference in the outcomes depending on the administered therapy of corticosteroids, remdesivir, convalescent plasma, immunoglobulins, or other biological medications. The median duration of hospitalization among the immunocompetent was 7 days versus 6,5 among the immunocompromised, and no difference in hospitalization length was found depending on the administered therapy. No differences of the outcomes of the immunosuppressed versus immunocompetent depending on the sex, gender, or administered therapy were found.

Conclusion: The study showed that the immunosuppressed patients have significantly worse outcomes compared to the immunocompetent control. Corticosteroids, remdesivir, convalescent plasma, immunoglobulins or other biological therapy had no effect on the outcomes of the immunosuppressed patients opposed to the control group. Administered therapy showed no effect on the duration of the hospitalization of both groups. Age and sex of the patients, as well as existing hypertension or diabetes mellitus had no effect on the outcome of both immunosuppressed and immunocompetent groups.

Key Words: COVID-19, immunocompromised, therapy

LITERATURA

9. LITERATURA

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2022 Feb 5.
2. Coronavirus Update (Live): 752,854 Cases and 36,230 Deaths from COVID-19 Virus Outbreak - Worldometer [Internet]. www.worldometers.info. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus>
3. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, Tam AR, Chung TW, Chan JF, Zhang AJ, Cheng VC. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes & infections*. 2021 Jan 1;10(1):507-35.
4. SARS-CoV-2 variants of concern as of 6 May 2021 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
5. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Incubation period of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Revista Clínica Española (English Edition)*. 2021 Feb 1;221(2):109-17.
6. Protić A. COVID-19 u jedinicama intenzivnog liječenja. *Medicus*. 2020 Sep 30;29(2 COVID-19):167-70.
7. Armstrong RA, Kane AD, Kursumovic E, Oglesby FC, Cook TM. Mortality in patients admitted to intensive care with COVID-19: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2021 Apr;76(4):537-48.
8. Atelj A, Krajinović V, Santini M, Papić N, Vargović M, Kotarski V, Gjurašin B, Krznarić J, Kutleša M. Bolesnici liječeni u Jedinici intenzivnog liječenja Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu zbog bolesti COVID-19. *Infektološki glasnik*. 2020 Nov 12;40(2):55-63.
9. Suárez-García I, Perales-Fraile I, González-García A, Muñoz-Blanco A, Manzano L, Fabregate M, Díez-Manglano J, Aizpuru EF, Fernández FA, García AG, Gómez-Huelgas R.

LITERATURA

In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain. *PLoS One*. 2021 Aug 3;16(8):e0255524.

10. Schoot TS, Kerckhoffs AP, Hilbrands LB, Van Marum RJ. Immunosuppressive drugs and COVID-19: a review. *Frontiers in pharmacology*. 2020 Aug 28;11:1333.

11. Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19. *Critical Care*. 2020 Dec;24(1):1-4.

12. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JI, Franssen GH, Hendriks S, Richters A, Venemans-Jellema A, Zalpuri S, Zeegers MP. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ open*. 2021 Jan 1;11(1):e044640.

13. Halvatsiotis P, Kotanidou A, Tzannis K, Jahaj E, Magira E, Theodorakopoulou M, Konstandopoulou G, Gkeka E, Pourzitaki C, Kapravelos N, Papoti S. Demographic and clinical features of critically ill patients with COVID-19 in Greece: The burden of diabetes and obesity. *Diabetes research and clinical practice*. 2020 Aug 1;166:108331.

14. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, Tobin KA, Cerfolio RJ, Francois F, Horwitz LI. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *bmj*. 2020 May 22;369.

15. Nassar M, Daoud A, Nso N, Medina L, Ghernautan V, Bhangoo H, Nyein A, Mohamed M, Alqassieh A, Soliman K, Alfishawy M. Diabetes mellitus and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021 Nov 1;15(6):102268.

16. Europska zdravstvena anketa (EHIS) u Hrvatskoj 2019. – Osnovni pokazatelji [Internet]. www.hzjz.hr. [cited 2022 Dec 13]. Available from: <https://www.hzjz.hr/medunarodna-istrazivanja/europska-zdravstvena-anketa-ehis-u-hrvatskoj-2019-osnovni-pokazatelji/>

17 Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2021 Aug 9;11(1):16144.

ŽIVOTOPIS

10. ŽIVOTOPIS

Iva Andrić

studentica šeste godine

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek: Studij medicine

Huttlerova 4, Osijek

Tel. +385-31-51-28-00

OSOBNİ PODACI:

Datum i mjesto rođenja: 30.05.1997., Osijek

Kućna adresa: Ljudevita Gaja 8, Valpovo

Tel: +385-95-198-29-89

E-mail: andriciva.med@gmail.com

OBRAZOVANJE:

2016. – 2023. Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

2012. – 2016. Opća gimnazija, Srednja škola Valpovo

2004. – 2012. Osnovna Škola Matije Petra Katančića, Valpovo

OSTALE AKTIVNOSTI:

2018. – 2019. Student demonstrator na Katedri za anatomiju i neuroznanost