



XXIX. Kongres nemocničného lekárstva
21.10.-22.10.2021, Bratislava

Manažment pacienta hospitalizovaného s COVID-19

A. Koščálová

*Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava
Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava*

Prednáška sponzorovaná spoločnosťou Gilead Sciences Slovakia s.r.o.

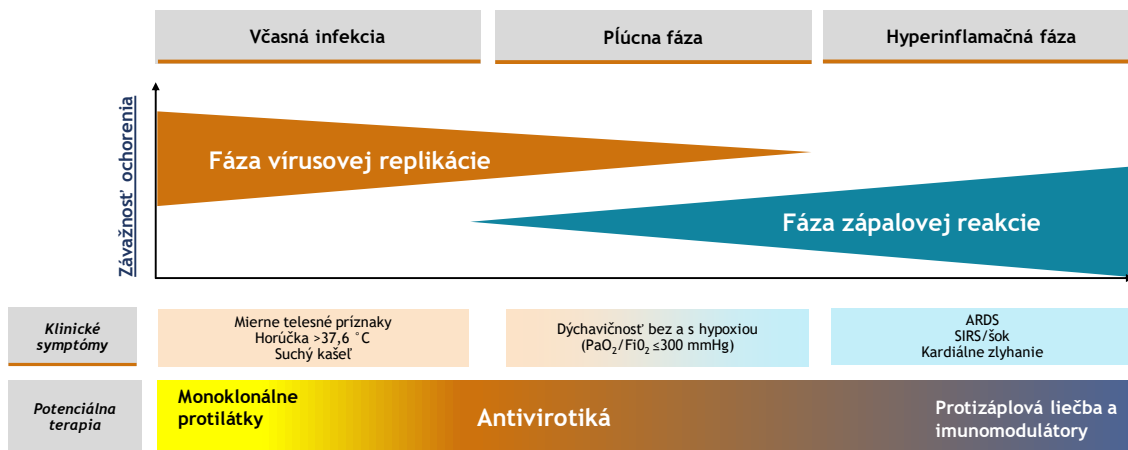
Vyhlásenie o konflikte záujmov autora

- Nemám potenciálny konflikt záujmov
 Deklarujem nasledujúci konflikt záujmov

Forma finančného prepojenia	Spoločnosť
Participácia na klinických štúdiách/firemnom grante	
Nepeňažné plnenie (v zmysle zákona)	
Prednášajúci	Gilead
Akcionár	
Konzultant/odborný poradca	
Ostatné príjmy (špecifikovať)	

Podľa UEMS (upravené v zmysle slovenskej legislatívy)

COVID-19 Priebeh ochorenia

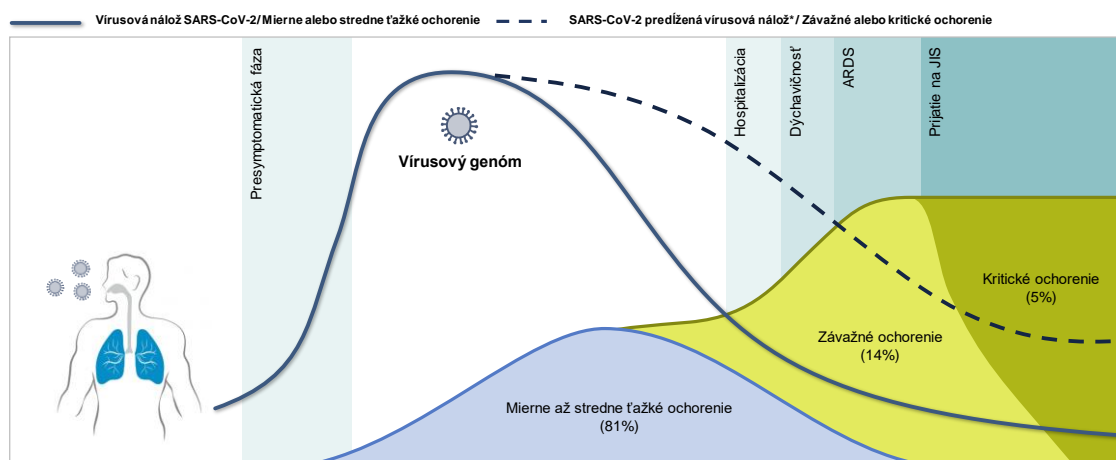


Klinické skúsenosti svedčia o tom, že optimálne načasovanie antivirotik je v skoršom štádiu ochorenia, a to z hľadiska trvania príznakov a závažnosti ochorenia.

ARDS, syndróm akútnej respiračnej tiesne; pomer PaO₂/FiO₂, pomer arteriálneho parciálneho tlaku kyslíka (PaO₂ v mmHg) a frakčného vdychovaného kyslíka; SIRS, syndróm systémovej zápalovej reakcie.
Siddiqi HK, et al. J Heart Lung Transplant. 2020;39(5):405-407. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeun.2020.03.012>.

3

Replikácia vírusu kulminuje na začiatku, ale pri závažnejšom ochorení sa môže predĺžiť



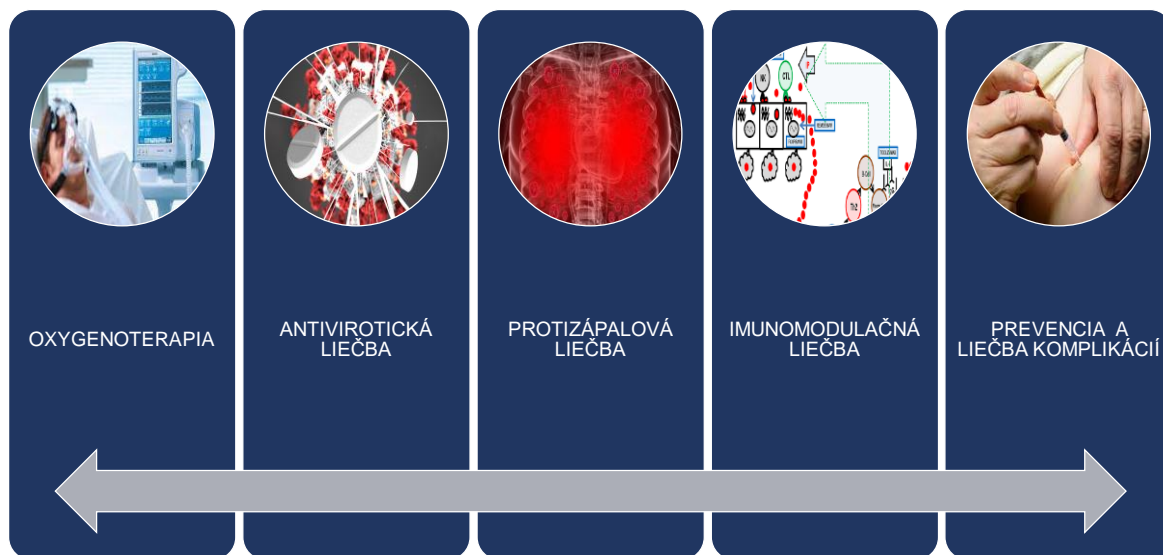
ARDS, syndróm akútnej respiračnej tiesne; JIS - jednotka intenzívnej starostlivosti; SARS-CoV-2 - koronavírus 2 ťažkého akútneho respiračného syndrómu.

1. Cevik M, et al. *BMJ* 2020;371:m3862. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3862>
2. Zunyou et al. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
Soriano A, personal communication

* Predĺžená vírusová záťaž u starších pacientov (imunosenescencia), pacientov so sprievodnými ochoreniami (rakovina, kardiovaskulárne ochorenia, chronické ochorenia obličiek) a pacientov so špecifickými genetickými vlastnosťami (nedostatok interferónu-I).

4

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



<https://www.health.gov.sk>

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



- Low flow oxygenoterapia (okuliare/maska) – do 30L/min
- High flow/NIV + low flow – do 75L/min
- UPV
- ECMO

<https://www.health.gov.sk>

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



Koščialová A., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

Používané AV

- Remdezivir – i.v.
- Favipiravir p.o.

Nepoužívané AV

- Hydroxychlorochín p.o.
- Lopinavir/ritonavir p.o.
- Ivermektín p.o.

Očakávané AV

- Molnupiravir p.o.
- Proteázové inhibítory p.o.

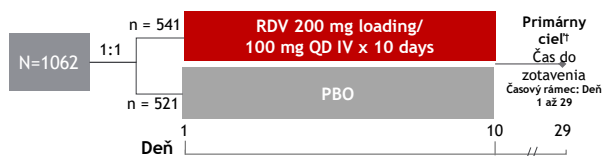
Kritéria podania: včasná fáza infekcie

- klinické príznaky < 10 dní
- nízka hodnota Ct RT-PCR SARS-CoV-2
- anti SARS-CoV-2 IgM a IgG negat.

NCT04280705

ACTT-1: Remdezivir u hospitalizovaných pacientov s COVID-19

Randomizovaná, dvojito zaslepená, PBO-kontrolovaná, multicentrická globálna štúdia^{1,2}

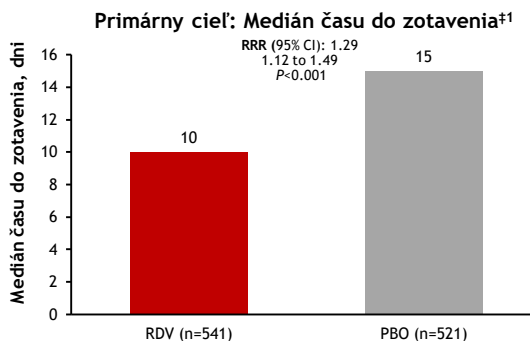


Kľúčové kritéria pre zaradenie²

- Hospitalizovaný vo veku ≥ 18 rokov
- +SARS-CoV-2
- Ochorenie akéhokoľvek trvania a ≥ 1 z nasledujúcich prípadov
- Infiltráty podľa zobrazovacích metód alebo
- Klinické hodnotenie* a $SpO_2 \leq 94\%$ na vzduchu v miestnosti alebo
- Vyžadujúce doplnkovú O₂ alebo
- Vyžadujúce mechanickú ventiláciu

Kľúčové kritéria pre vyradenie²

- AST alebo ALT $> 5 \times$ ULN
- eGFR < 30 ml/min (vrátane pacientov na dialýze)
- Tehotenstvo alebo dojčenie



Kratší čas do zotavenia z 15 dní na 10 dní¹

Zvýšená miera zotavenia o 29 % v porovnaní s PBO¹

ACTT, Adaptive COVID-19 Treatment Trial; CI, interval spoľahlivosti; COVID-19, koronavírusové ochorenie 2019; PBO, placebo; PCR, polymerázová reťazová reakcia; RDV, remdezivir; RRR, pomer miery zotavenia; SARS-CoV-2, koronavírus ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2; ULN, horná hranica normy.

* Dôkaz o chránení/praskaní pri vyštestení

† Primárny výsledok bol zmenený v reakcii na vývoj informácií mimo štúdie, ktoré naznačujú, že COVID-19 môže mať dlhší priebeh, ako sa pôvodne predpokladalo

‡ Zotavenie bolo definované ako prvý deň počas 28 dní po zaradení do štúdie, v ktorom pacient splnil kritériá na to, aby nebol hospitalizovaný alebo pripravený na prepustenie

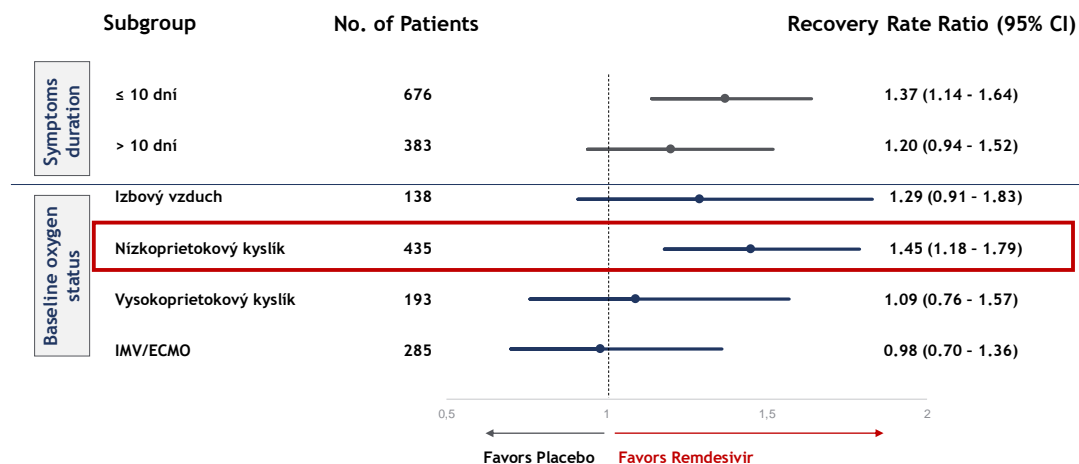
1. Beigel JH, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

2. ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04280705. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705>

8

NCT04280705

Včasná liečba mala najväčší vplyv na čas do zotavenia



Prínos remdeziviru sa najviac prejavil u pacientov skôr liečených a to z hľadiska počtu dní od nástupu symptómov, aj závažnosti symptómov.

CI, confidence interval; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; IMV, invasive mechanical ventilation.
Beigel JH, et al. *N Eng J Med.* 2020;383:1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



- dexametazón p.o. +- • baricitinib
- tocilizumab/anakinra

Kritéria podania: pľúcna/hyperinflamačná fáza

- známky pneumónie na Rtg/CT hrudníka
- potreba oxygenoterapie
- progresia respiračného zlyhania, rozvoj ARDS

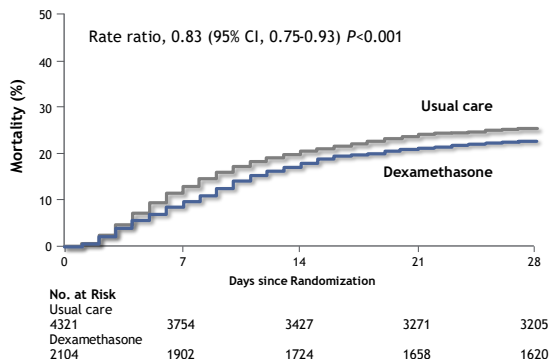
Koščialová A., Klinika infekčológie a geografickej medicíny, Bratislava

NCT04381936

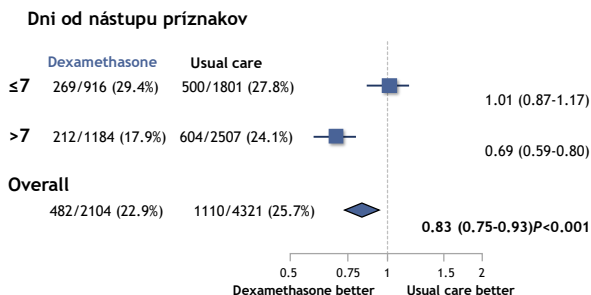
RECOVERY: Dexametazón znížil úmrtnosť s najväčším prínosom pre pacientov s ťažším ochorením

Fáza 2/3 adaptívnej, multicentrickej, randomizovanej, otvorenej štúdie bezpečnosti a účinnosti liečby COVID-19

K-M Odhady kumulatívnej mortality



Mortalita podľa dní od začiatku príznakov



Dexametazón bol spojený so znížením 28-dňovej úmrtnosti v celkovej populácii, výsledok bol dosiahnutý u osôb s príznakmi trvajúcimi viac ako 7 dní.

COVID-19, coronavirus disease 2019; K-M, Kaplan-Meier. RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2021; 384:693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04381936?term=NCT04381936&rank=1>

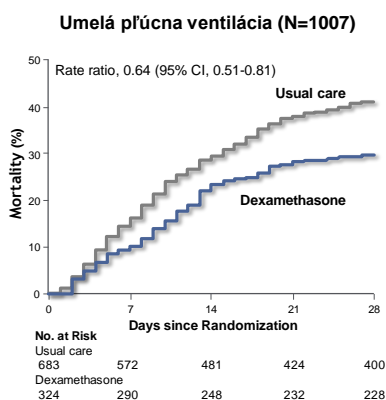
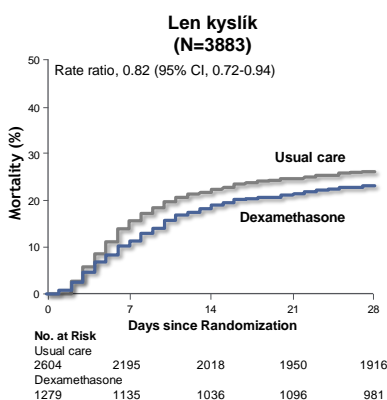
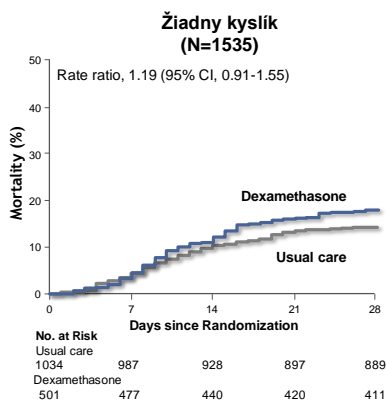
11

NCT04381936

RECOVERY: Dexametazón znížil úmrtnosť u pacientov na kyslíku alebo s invazívnou ventiláciou, ale nie u menej závažných ochorení

Menej závažné ochorenie

Viac závažné ochorenie



Zníženie 28-dňovej úmrtnosti s dexametazónom u pacientov s ťažším ochorením
Skoršie podávanie vedie k zvýšenému trendu úmrtnosti

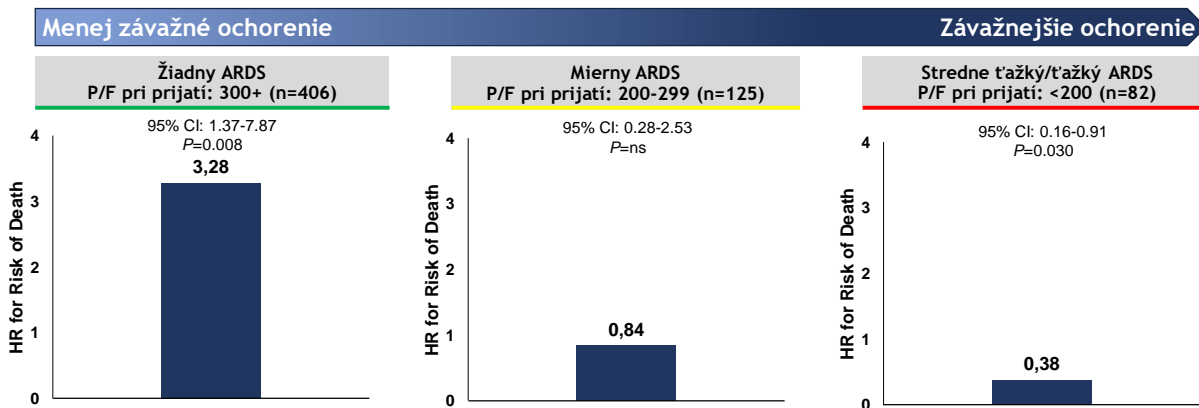
CI, confidence interval. RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med.* 2021; 384:693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>

12

Používanie steroidov u pacientov s pneumóniou COVID-19

Prehľad 613 pacientov prijatých od januára do júla 2020 s pneumóniou COVID-19

Viacrozmerná analýza zvýšeného rizika úmrtia podľa pomeru P/F pri prijatí



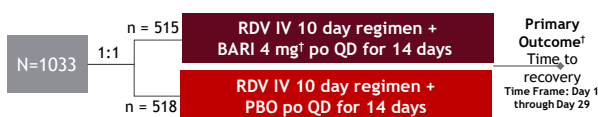
Steroidy znížili úmrtnosť pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým ARDS. U pacientov s miernym ARDS nebol zaznamenaný žiadny prínos a u pacientov s dobrou respiračnou funkciou mali negatívny vplyv.

ARDS, acute respiratory distress syndrome; COVID-19, coronavirus disease 2019; HR, hazard ratio; ns, not significant; P/F, PaO₂/FIO₂ Ratio ReCOVERI Study Group. Presented at: ECCVID 2020. 569.

NCT04401579

ACTT-2: RDV+ BARI vs RDV

Adaptívna, randomizovaná, dvojito zaslepená, PBO kontrolovaná, multicentrická celosvetová štúdia fázy 3^{1,3}



Kľúčové kritériá pre zaradenie*²

- Hospitalizácia
- ≥ 18 rokov
- +SARS-CoV-2 pomocou PCR
- Ochorenie a ≥ 1 z nasledujúcich prípadov
- Infiltráty podľa zobrazovacích metód alebo
- SpO₂ < 94 % na vzduchu v miestnosti alebo
- Vyžadujúce doplnkovú O₂ alebo
- Vyžadujúce mechanickú ventiláciu alebo ECMO

Kľúčové kritériá na vylúčenie*²

- AST alebo ALT > 5 × ULN
- eGFR < 30 ml/min alebo substitučná liečba obličiek
- Tehotenstvo alebo dojčenie
- Žilová tromboembólia v anamnéze
- Rôzne vylúčenia súvisiace s rizikom imunosupresie a užívaním iných imunomodulačných látok

Primárny cieľ: Medián času do zotavenia^{3,4}

	RDV + BARI n=515	RDV + PBO n=518
Zotavenie, n (%)	433 (84%)	406 (78%)
Čas do zotavenia, medián (95% CI), dni	7 (6, 8)	8 (7, 9)
Pomer rýchlosti pre zotavenie (95% CI)	1.16 (1.01, 1.32) P=0.03	

Hospitalizovaní pacienti na RDV + BARI mali kratší čas do zotavenia v porovnaní s pacientmi na RDV + PBO.

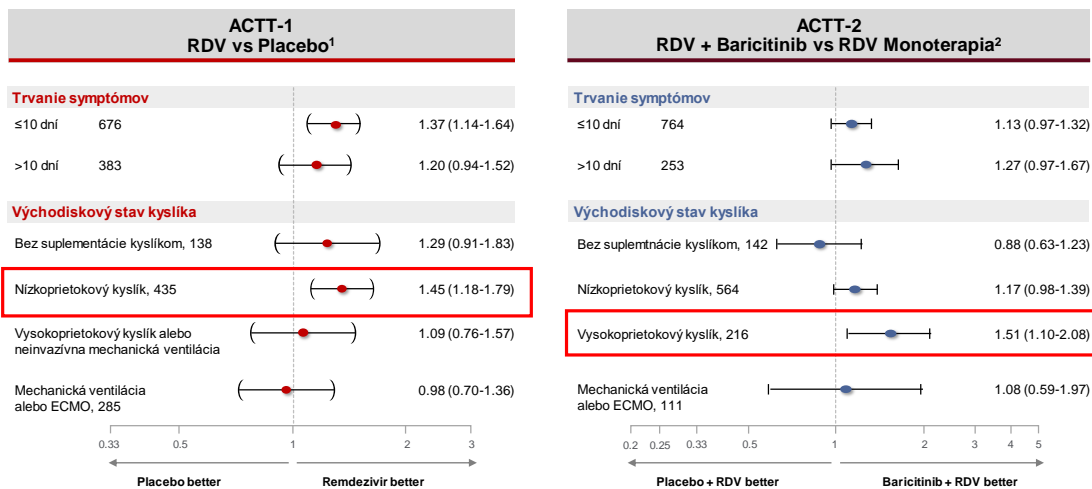
ACTT, Adaptívna liečebná štúdia COVID-19; BARI, baricitinib; CI, interval spoľahlivosti; ECMO, extrakorporálna membránová oxygenácia; PBO, placebo; PCR, polymerázová reťazová reakcia; po, ústami; RDV, remdesivir; SARS-CoV-2, koronavírus ťažkého akútneho respiračného syndrómu 2; SpO₂, saturácia kyslíkom; ULN, horná hranica normy. *Zoznam neodráža úplné kritériá zaradenia/vylúčenia z protokolu. Ďalšie podrobnosti o skúšaní nájdete na stránke clinicaltrials.gov U osôb s eGFR < 60 ml/min sa podával BARI 2 mg po QD; Zotavenie definované ako prvý deň počas 28 dní po zaradení, v ktorom je pacient zaradený do kategórie 1, 2 alebo 3 ordinálnej stupnice

- NIAID protocol 20-0006.
- ClinicalTrials.gov. Identifier: NCT04401579. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04401579>
- Kalish et al. *N Engl J Med*. 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2011994>
- Baricitinib. US FDA Factsheet. Eli Lilly and Company; 2020

14

NCT04280705, NCT04401579

Čas do zotavenia- RDV Mono- a kombinovaná terapia



Monoterapia RDV poskytuje väčší úžitok pri menej závažných ochoreniach.

Prínos pridania BARI sa prejaví pri závažnejšom ochorení.

15

ACTT, Adaptive COVID-19 Treatment trial; BARI, baricitinib; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; RDV, remdezivir.
1. Beigel JH, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-1826. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007763>; 2. Kalil et al. *N Engl J Med.* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031994>

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



- MAB (bavlanivimab + etesevimab, casirivimab + imdevimab)
- azoximer bromide
- inosine prabonex

Kritéria podania:

- MAB: včasná fáza infekcie (bez nutnosti oxygnoterapie)
- inosine prabonex a azoximer bromide ak CD4<400

Košalová A, Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

5 PILIEROV LIEČBY PACIENTOV HOSPITALIZOVANÝCH S COVID-19



PREVENCIA A LIEČBA KOMPLIKÁCIÍ

- LMWH
- Antibiotiká (nie paušálne)

Kritéria podania:

- LMWH v profylaktickej alebo antikoagulačnej dávke so sledovaním antiXa aktivity
- Cielená antibioterapia (!!! Zvýšený výskyt CDI a nozokomiálnych infekcií)

Koščalová A., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

PRINCÍPY LIEČBY PACIENTOV S COVID-19

v závislosti od závažnosti ochorenia

	Včasná fáza		Plúcna fáza		Hyperinflamačná fáza
FAZA OCHORENIA	Mierny a stredne ťažký priebeh [81%] <i>Mierne symptómy a nezávažný zápal pľúc</i>		Ťažký priebeh [14%] <i>Dýchavičnosť, hypoxia, viac ako 50% postihnutie pľúcneho parenchýmu na CT pľúc</i>		Critical [5%] <i>Respiračné zlyhanie, šok, multiorgánové zlyhanie</i>
DOSTUPNÁ LIEČBA	Nehospitalizovaní No O2	Hospitalizovaní No O2	Hospitalizovaní Low flow O2	Hospitalizovaní High flow O2/ NIV	Hospitalizovaní UPV/ECMO
OČAKÁVANÁ LIEČBA	MAB Favipiravir Budesonid spray	MAB Favipiravir +- dexametazón	Remdesivir + baricitinib Dexametazón LMWH	Remdesivir + baricitinib Dexametazón Tocilizumab/Anakinra LMWH	Dexametazón Tocilizumab/Anakinra LMWH
	Molnupiravir	Molnupiravir			

Koščalová A., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava



Kazuistika

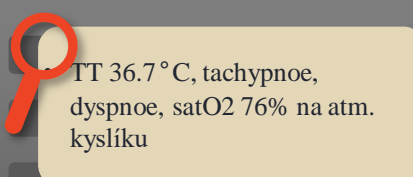
65 ročný muž

OA: obezita BMI 34, nikotinizmus

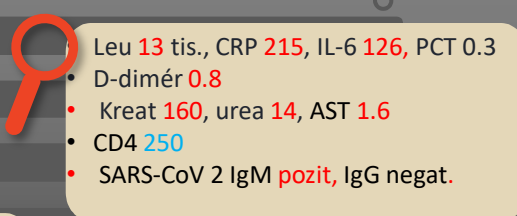
TO: 5 dní ťažkosti: horúčka do 39°C, suchý kašeľ, progresia dušnosti

Koščalová A.o kol., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

Deň 0

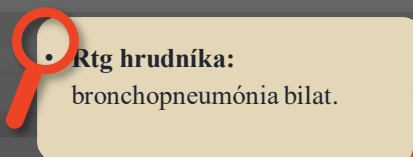


TT 36.7°C, tachypnoe, dyspnoe, satO₂ 76% na atm. kyslíku

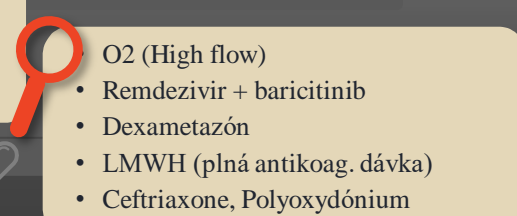


Leu 13 tis., CRP 215, IL-6 126, PCT 0.3

- D-dimér 0.8
- Kreat 160, urea 14, AST 1.6
- CD4 250
- SARS-CoV 2 IgM pozit, IgG negat.



• Rtg hrudníka: bronchopneumónia bilat.



O₂ (High flow)

- Remdezivir + baricitinib
- Dexametazón
- LMWH (plná antikoag. dávka)
- Ceftriaxone, Polyoxydónium

Koščalová A.o kol., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

Deň 1 - 28



Zlepšenie
stavu, pokles
zápalových
parametrov

Priebeh hospitalizácie

D13:
Hematúria –
redukcia
LMWH,
hemostyptiká



D6: rozvoj
hnačiek - **CDI**

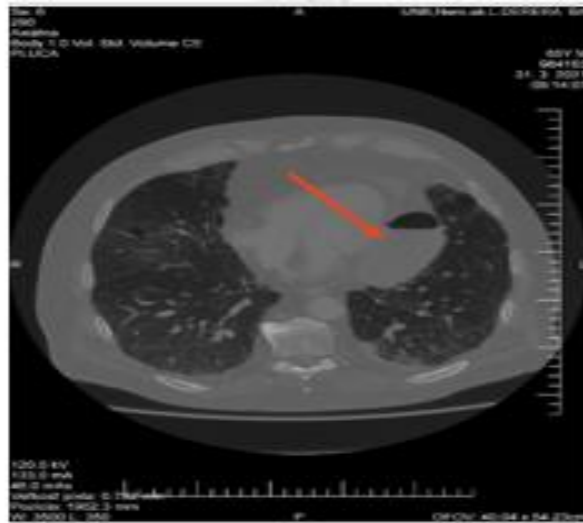
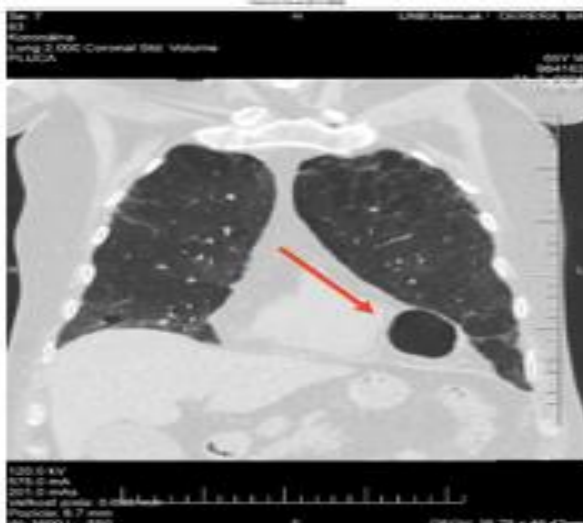


D 19:
Uroinfekt –
(Enterococcus
faecium
Pseudomonas
aerug.)



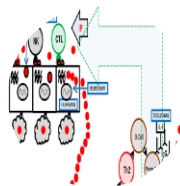
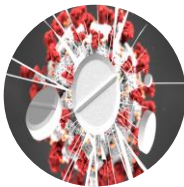
Koščalová A a kol., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

Deň 29 - 65



Koščalová A a kol., Klinika infektológie a geografickej medicíny, Bratislava

ZÁVER



- Liečba pacientov hospitalizovaných s COVID-19 je komplexná
- Výber terapie závisí od symptómov, fázy ochorenia, závažnosti ochorenia, rizikových faktorov pacienta ako aj od pridružených komplikácií počas ochorenia

Obrázky: zdroj internet