

A kórházi túlélést meghatározó tényezők a COVID-19-járvány 3. és 4. hulláma idején súlyos koronavírus-fertőzéssel intenzív osztályra felvett betegekben

Koller Ábel dr.¹ ■ Márkus Eszter dr.¹
Ferenci Tamás dr.^{2, 3} ■ Nardai Gábor dr.¹

¹Dr. Manninger Jenő Baleseti Központ, Budapest

²Óbudai Egyetem, Élettani Szabályozások Kutatóközpont, Budapest

³Budapesti Corvinus Egyetem, Statisztika Tanszék, Budapest

Bevezetés: A COVID-19-pandémia során az intenzív osztályon kezelt betegek halálozása, bár országonként eltérő, de mindenütt drámaian nagy volt (20–60%). A rizikófaktorok azonosítása segítséget nyújt a betegség patomechanizmusának megértésében, és támpontot ad a veszélyeztetett betegek kiszűréséhez, a prognózis becsléséhez és esetleg a megfelelő kezelési modalitás alkalmazásához is.

Célkitűzés: Intenzív osztályunkra felvett betegekben végzett vizsgálatunk a demográfiai és állapotsúlyossági faktorok elemzése mellett a kezelési modalitás változásának hatását is vizsgálta a súlyos állapotú fertőzött betegek kimenetelére a COVID-19-járvány 3. és 4. hullámában.

Módszer: Retrospektív, megfigyeléses vizsgálatban rögzítettük a súlyos légzési elégtelenséggel, koronavírus-fertőzés miatt felvett betegek demográfiai, klinikai, kezelési és kimeneteli adatait.

Eredmények: Összesen 88 beteg adatait dolgoztuk fel. A betegek 53%-a volt férfi, az életkor medián értéke 65 év, a medián BMI 29 kg/m² volt. Nem invazív lélegeztetést 81%-ban, endotrachealis intubálást 45%-ban, hasra fordítást 59%-ban alkalmaztunk. Vazopresszor-kezelésre 44%-ban volt szükség, szekunder infekció 36%-ban lépett fel. A túlélés 41%-os volt. A túlélési rizikófaktorokat többváltozós modellezéssel is vizsgáltuk. Az alacsonyabb életkor és APACHE II. pontszám mellett a nem diabeteses állapot járt jobb túlélési eséllyel. A járvány során a betegek kezelése folyamatosan változott – ennek hatásait is követtük. Igazolódott, hogy a kezelési protokoll változása kedvező hatással volt a túlélésre (OR = 0,18 [95% CI: 0,04–0,76], p = 0,01976) még az APACHE II. pontszámra, nemre, BMI-re, két társbetegségre és két gyógyszerre (remdesivir, tocilizumab) kontrollálva is.

Következtetés: A túlélés tekintetében az alacsonyabb életkor és APACHE II. pontszám, illetve a diabetes hiánya volt kedvező tényező. A kezdeti alacsony túlélési ráta (15%) a kezelési protokoll változása mellett szignifikánsan emelkedett (49%). Közleményünk célja, hogy biztassunk minden magyar intézményt saját adatainak közzétételére, és ennek jegyében kezdeményezzük egy hazai, szakmai adatbázis kialakítását.

Orv Hetil. 2023; 164(17): 651–658.

Kulcsszavak: COVID-19, intenzív terápia, kezelési protokoll, halálozási rizikófaktorok

Determining factors of survival in patients with severe coronavirus infection admitted to intensive care unit in the third and fourth waves of COVID-19 pandemic

Introduction: During COVID-19 pandemic, a high mortality rate (20–60%) of patients admitted to intensive care unit has been observed. Identification of risk factors can support the understanding of disease pathophysiology and the recognition of vulnerable patients, prognostication and selection of appropriate treatment.

Objective: Beyond characterisation of a local, critically ill COVID-19 population, analysis of the associations between demographic/clinical data and patient survival were investigated.

Method: Retrospective, observational study has been performed by recording demographic, clinical data and outcome parameters on patients with severe respiratory insufficiency caused by COVID-19.

Results: 88 patients were enrolled. Median age was 65 years and 53% of patients were male, median BMI was 29 kg/m². Noninvasive ventilation was used in 81%, endotracheal intubation in 45%, prone positioning in 59% of all cases. Vasopressor treatment was introduced in 44%, secondary bacterial infection was detected in 36% of all cases. Hospital survival rate was 41%. Risk factors for survival and the effect of evolving treatment protocols were analyzed with multivariable regression model. A better survival chance was associated to younger age, lower APACHE II score and non-diabetic status. Effect of the treatment protocol was found to be significant (OR = 0.18 [95% CI: 0.04–0.76], p = 0.01976) after controlling for APACHE II, BMI, sex, two comorbidities and two pharmaceutical agents (tocilizumab, remdesivir).

Conclusion: Survival rate was favourable if patients were younger, with lower APACHE II score and if non-diabetic. Low initial survival rate (15%) significantly improved (49%) in association with the protocol changes. We would like to facilitate Hungarian centres to publish their data and initiate a nationwide database to improve the management of severe COVID disease.

Keywords: COVID-19, intensive care, treatment protocol, mortality risk factors

Koller Á, Márkus E, Ferenci T, Nardai G. [Determining factors of survival in patients with severe coronavirus infection admitted to intensive care unit in the third and fourth waves of COVID-19 pandemic]. *Orv Hetil.* 2023; 164(17): 651–658.

(Beérkezett: 2023. február 13.; elfogadva: 2023. február 22.)

Rövidítések

APACHE II. = (acute physiology and chronic health evaluation) az akut fiziológiai és krónikus egészségi állapotot értékelő pontrendszer; BMI = (body mass index) testtömegindex; CI = (confidence interval) konfidenciaintervallum; COVID-19 = (corona virus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; CVVH = (continuous veno-venous hemodialysis) folyamatos vesepótló kezelés; ECMO = extracorporalis membránoxigenizáció; EMMI = Emberi Erőforrások Minisztériuma; HFNO = (high-flow nasal oxygen) nagy áramlású, orron keresztül alkalmazott oxigénterápia; IHD = intermittáló hemodialízis; IL6 = interleukin-6; KDIGO-AKI = 'Kidney Disease: Improving Global Outcomes – Acute Kidney Injury' beosztás; MRSA = meticillinrezisztens *Staphylococcus aureus*; MSSA = meticillinszenzitív *Staphylococcus aureus*; NIV = (noninvasive ventilation) nem invazív lélegeztetés; OR = (odds ratio) esélyhányados; PaO₂/FiO₂ = artériás parciális oxigéntenzó/belégzett oxigénkoncentráció; SAPS II. = (simplified acute physiology score II) egyszerűsített akut élet-tani pontrendszer; SARS-CoV-2 = (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) súlyos akut légúti tünetegyüttest okozó koronavírus-2; tPA = (tissue plasminogen activator) szöveti plazminogénaktivátor

Az új típusú, 2019 végén Kínában azonosított koronavírus (SARS-CoV-2) miatt kialakult világjárvány az elmúlt több mint 3 évben közel 700 millió fertőzéshez vezetett világszerte, és a vírus által okozott COVID-19-betegségben 6,8 millió ember vesztette életét [1]. Epidemiológiai adatokból tudjuk, hogy a fertőzés első hullámai során 5–20%-ban vált súlyossá a betegség (kórházi felvétel volt szükséges), és 2–5%-ban kritikus állapot lépett fel, és intenzív osztályos felvétel vált szükségessé [2–4]. A súlyos állapotban intenzív osztályra felvett betegek halálzási aránya rendkívül magas volt, az adat 25–60% között változott a járvány különböző hullámai és különbö-

ző területek, országok felmérései között [5–7]. A nagy arányú halálozás miatt a betegség kedvező kimenetelében szerepet játszó tényezők vizsgálata a kezdetektől része volt a tudományos kutatásoknak [8]. A nem befolyásolható prognosztikai faktorok megismerése mellett a változtatható tényezők, főként a különböző gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelési modalitások hatásának vizsgálata lett nagy jelentőségű, különösen annak fényében, hogy a bővülő ismereteknek köszönhetően a javasolt kezelési stratégia folyamatosan változott. Ebben a dinamikus változó helyzetben minden tudományos adat segítséget ad a kórállapot feltérképezéséhez és a megfelelő kezelés kidolgozásához.

Intézetünk a COVID-19 intenzív ellátásba a 3. hullámtól kapcsolódott be. Vizsgálatunk célja a betegpopuláció demográfiai és klinikai jellemzőinek megismerése mellett a túlélést kedvezően befolyásoló tényezők feltérképezése és a kezelési változások hatásának ellenőrzése volt.

Módszer

Egycentrumos, retrospektív, obszervációs kohorszvizsgálat keretében rögzítettük a betegek demográfiai, klinikai, kezelési és kimeneteli adatait az intenzív osztályos kezelés során 2021. 03. 15. és 2021. 12. 31. között (3. és 4. hullám). A vizsgálatba azokat a felnőtt betegeket vontuk be, akik intenzív osztályos felvételének elsődleges oka a klinikailag és laboratóriumiilag (SARS-CoV-2-PCR-teszt/antigénkimutatás) is igazolt koronavírus-fertőzés okozta, általános osztályon elégségesen nem kezelhető (nagy áramlású rezervoáros oxigénmaszk mellett is hypoxiás) légzési elégtelenség volt. Otthonából felvettnek akkor tekintettük a beteget, ha kevesebb mint 24 órával a kórházi felvételét követően intenzív osztályra

került. Kísérő betegségként hipertóniát, diabetes mellitust akkor állapítottunk meg, ha a beteg a felvétele előtt gyógyszeres kezelésben részesült az adott betegségre. A keringéstámogatás ismérve a legalább 12 órát kitevő noradrenalinkezelés, a veseelégtelenség kritériuma a KDIGO-AKI-besorolás [9] minimum 1-es stádiuma volt. A szekunder bakteriális infekció definíciója az intenzív terápiás szakorvos (konzultáns) által megerősített diagnózis és a megkezdett antibiotikumkezelés volt. A kimenetelt a kórházból való távozásig követtük (kórházi túlélés).

Kezelési feltételek, protokoll

Osztályunk az első beteg felvételét megelőzően már helyi COVID-19-kezelési és -gyógyszerelési protokollal rendelkezett („kezdeti” protokoll), amelyen 3–4 hét után változtattunk („új” protokoll) (1. táblázat). A két protokoll alapján kezelt betegek jól elkülöníthetők, összehasonlíthatók voltak. A későbbiekben csak a speciális gyógyszeres (remdesivir, tocilizumab) kezelés alkalmazási szabályai változtak, ezért ezt külön is vizsgáltuk. A tocilizumab indikációja az eszközös légzéstámogatás igénye és az emelkedett CRP (>75 mg/l) volt [10]. A légzési elégtelenség kezelésének első vonalbeli eszköze az asszisztált nem invazív lélegeztetés arc- vagy orr-száj maszk beiktatásával, lényegesen kisebb arányban a 'high-flow nasalis' oxigenizáció (HFNO) volt. Endotrachealis intubálásra csak ezek elégtelensége esetén került sor. Minden betegnél törekedtünk a rendszeres légzési fizioterápia végzésére és mobilizálásra (kiültetés/felültetés, ágyban forgatás, hasra fektetés), állapotuktól függően. A kezdeti, kisebb betegszám mellett az intenzív osztály 3 ágyas kórtermeit alakítottuk át izolációs kórtermekké, és ott végeztük az ellátást. A betegszám növekedésével (3 hét után) egy általános osztály átalakításával, lezárásával új, 22 férőhelyes, egy légterű, de fülkékre (korábbi kórtermek) osztott intenzív osztályt alakítottunk ki. Ez utóbbiban az ápoló- és ellátószemélyzet elosztása, átcso-

portosítása lényegesen könnyebb és gazdaságosabb volt. Az ellátók vs. betegek aránya, beteglétszámtól függően, ápolók esetében 1 : 2–3,5, gyógytornászok esetében 1 : 8–10, orvosok esetében 1 : 3–4 volt mindvégig.

Statisztikai módszerek

A kategoriális adatokat gyakoriság (relatív gyakoriság), a folytonos változókat alsó kvartilis/medián/felső kvartilis formátumban adtuk meg. Az előbbieket χ^2 -teszttel, az utóbbiakat Mann-Whitney-féle U-próbával hasonlítottuk össze a két csoport között (tehát egyváltozósan).

A többváltozós modellezéshez logisztikus regressziót használtunk, amelynél az eredményváltozó a halálozás ténye volt, a prediktor a használt protokoll, kontrollváltozóként az APACHE II. pontszám, a nem, a BMI, két társbetegség (diabetes, hipertónia) fennállása és két gyógyszer alkalmazásának (remdesivir, tocilizumab) bevonásával. Az életkorra azért nem kontrolláltunk, mert az APACHE II. pontszám már tartalmazza ennek hatását. A folytonos magyarázó változóknál (APACHE II. pontszám és BMI) a nemlinearitást előzetesen ellenőriztük 'spline'-nal történő kibontással, ám végül erre nem volt szükség ($p = 0,3080$) [11].

A többváltozós modell eredményeit esélyhányadossal (OR) adjuk meg, grafikus ábrázolásban feltüntetve a 90, 95 és 99%-os konfidenciaintervallumokat.

Eredmények

A vizsgált időszakban intézetünk COVID Intenzív Osztályára 102 beteget vettünk fel, ebből 88 felelt meg a beválasztási kritériumoknak (a többi 14 beteget, bár SARS-CoV-2-pozitívak voltak, nem COVID-19 okozta légzési elégtelenség miatt kezeltük). Betegeink közül 53% volt férfi, az életkor mediánja 65 év, a BMI-é 29 kg/m² volt. A betegek 84%-a szenvedett valamilyen kísérő betegségben, a leggyakoribb a hipertónia (70%) és a cukorbetegség (34%) volt. Többségük egyből vagy a kórházi

1. táblázat | A kezdeti és az új kezelési protokoll főbb pontjai, különbségei

	Kezdeti (n = 20)	Új (n = 57)
Dexametazon dózis	6–8 mg 10 napig	8–32 mg intenzív kezelés alatt végig
LMWH-adagolás	1×, profilaktikus dózis	2×, terápiás antikoagulálás
Acetilszalicilsav	–	100 mg/nap
Vitaminsupplementáció	–	B ₁ -vitamin – 200 mg/nap, C-vitamin – 2 × 1000 mg/nap D-vitamin – 2000 E/nap
Remdesivir	IGEN (korai szakban)	IGEN (korai szakban)
Tocilizumab	–	IGEN (1 × 8 mg/kg, a felvételt követő 24 órán belül)
Hason lélegeztetés	IGEN	IGEN
Kezdeti lélegeztetési modalitás	NIV	NIV
Betegek elhelyezése	3 ágyas izolációs kórtermekben (max. 9 ágy)	Egy légterű izoláció, 3–4 ágyas fülkék (22 ágy)

LMWH = kis molekulatömegű heparin; NIV = nem invazív lélegeztetés

felvételt követően néhány órán belül intenzív osztályra került súlyos, hypoxiás légzési elégtelenség miatt (medián $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: 75). Nem invazív lélegeztetést 81%-uknál, endotrachealis intubáció melletti lélegeztetést 45%-uknál alkalmaztunk. Hasra fektetést 59%-uknál végeztünk rendszeresen. Remdesivirkezelésben 57%, tocilizumabkezelésben 26%-uk részesült. A regisztrált szövődmények közül a leggyakoribb a vazopresszor-kezelést igénylő keringési instabilitás (44%), a szekunder bakteriális fertőzés (39%), a pitvarfibrilláció (33%), a veseelégtelenség (32%) és a pneumothorax (16%) volt (2. táblázat). Vesepótló kezelésben (IHD, CVVH) 5 beteg részesült. A mikrobiológiai eredmények alapján a következő, klinikailag is jelentős kórokozók váltak ismertté: 11 esetben multirezisztens *Acinetobacter baumannii*, 7 esetben *Staphylococcus aureus* (MSSA), 6 esetben *Klebsiella* sp., 4 esetben *Escherichia coli* és *Pseudomonas aeruginosa*, 3 esetben *Proteus* sp., 1-1 esetben MRSA, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Enterococcus faecalis*,

Pneumococcus. Az intubált betegek közül mindössze 2-nél készítettünk tracheostomát (percutan), 3 betegnél végeztünk az EMMI-irányelvnek (A COVID-fertőzöttekben alkalmazandó fibrinolízis protokollja) megfelelő tPA-thrombolysiskezelést (minden esetben sikertelenül, a betegek klinikai javulást nem mutattak, később elhunytak), és 1 beteget helyeztünk át ECMO-kezelésre (a beteg később elhunyt). Az intenzív osztályos ápolási napok medián értéke 8 nap volt, a kórházi túlélés összességében 41%-nak adódott (2. táblázat).

A betegek ellátási stratégiája az új szakmai javaslatoknak megfelelően időközben változott (1. táblázat). A kezdeti és az új protokoll szerint kezelt betegek száma 20, illetve 68 volt. A két betegcsoport demográfiai és állapotsúlyossági paramétereiben érdemi különbség nem mutatkozott (2. táblázat). Az új protokoll alapján kezelt betegek esetében lényegesen kevesebb volt szükség nem invazív légzéstámogatásra (75% vs. 100%), endotrachealis intubációra (40% vs. 65%), és ritkábban lépett fel

2. táblázat | A COVID-19 okozta súlyos légzési elégtelenséggel intenzív osztályunkra felvett betegek demográfiai, klinikai, kezelési és kimeneteli adatai (összes beteg, valamint a kezdeti protokoll szerint és az új protokoll szerint kezelt betegek külön-külön). A kategoriális adatokat relatív gyakoriság, a folytonos adatokat alsó kvartilis/medián/felső kvartilis tartomány formátumban adjuk meg

	N	Régi (N = 20)	Új (N = 68)	Összesen (N = 88)	p-Érték
Életkor	88	57,8/66,0/69,0	56,0/64,5/71,0	56,0/65,0/70,2	0,921
Nem: férfi	88	55% (11)	53% (36)	53% (47)	0,871
BMI (kg/m ²)	86	26,0/28,0/29,0	27,5/30,0/32,5	27,0/29,0/32,0	0,028
Hypertonia	88	70% (14)	71% (48)	70% (62)	0,96
Diabetes mellitus	88	35% (7)	34% (23)	34% (30)	0,922
Felvétel területéről	88	80% (16)	68% (46)	70% (62)	0,287
APACHE II.	85	9,75/12,0/17,0	10,0/13,0/17,0	10,0/13,0/17,0	0,769
SAPS II.	85	27,5/31,0/37,75	29,0/34,0/44,0	29,0/33,0/43,0	0,178
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (Hgmm)	88	70,0/80,0/122,5	65,0/75,0/110,0	65,0/75,0/110,0	0,544
FVS (G/l)	84	9,15/10,0/12,75	6,6/8,8/11,6	7,1/9,65/12,0	0,504
CRP (mg/l)	79	93,5/164,0/230,0	87,75/163,5/253,25	88,0/164,0/260,0	0,740
Nem invazív lélegeztetés	88	100% (20)	75% (51)	81% (71)	0,013
ET intubáció	88	65% (13)	40% (27)	45% (40)	0,046
Hasra fektetés	88	60% (12)	59% (40)	59% (52)	0,925
Remdesivir	86	74% (14)	52% (35)	57% (49)	0,096
Tocilizumab	88	0% (0)	34% (23)	26% (23)	0,002
Terápiás antikoagulálás	88	70% (14)	91% (62)	86% (76)	0,015
Pneumothorax	88	20% (4)	13% (9)	15% (13)	0,454
Vazopresszor	88	45% (9)	44% (30)	44% (39)	0,944
Veseelégtelenség	88	40% (8)	28% (19)	31% (27)	0,304
Pitvarfibrilláció	87	25% (5)	33% (22)	31% (27)	0,506
Szekunder infekció	88	60% (12)	29% (20)	36% (32)	0,012
IBO-napok száma	88	5,0/9,5/11,0	4,0/ 8,0/12,0	4,0/ 8,0/12,0	0,523
Túlélés (kórházi)	88	15% (3)	49% (33)	41% (36)	0,007

APACHE II. = az akut fiziológiai és krónikus egészségi állapotot értékelő pontrendszer; COVID-19 = koronavírus-betegség 2019; CRP = C-reaktív protein; ET = endotrachealis; FVS = fehérvérsejt; IBO = Intenzív Betegellátó Osztály; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = artériás parciális oxigén-tartalom/ felégett oxigénkoncentráció; SAPS II. = egyszerűsített akut életfunkciós pontrendszer

szekunder infekció (29% vs. 60%). Bár a többi regisztrált szövődmény gyakoriságában nem találtunk különbséget, a kórházi túlélésben jelentős javulás igazolódott (15% vs. 49%) (2. táblázat).

Mivel ez megfigyeléses vizsgálat volt, a halálozási különbség értelmezése csak úgy képzelhető el, ha többváltozós modellezést végzünk a két protokoll érája alatt kezelt betegek esetleges egyéb eltéréseinek, tehát a 'confounding'-nak a szűrésére.

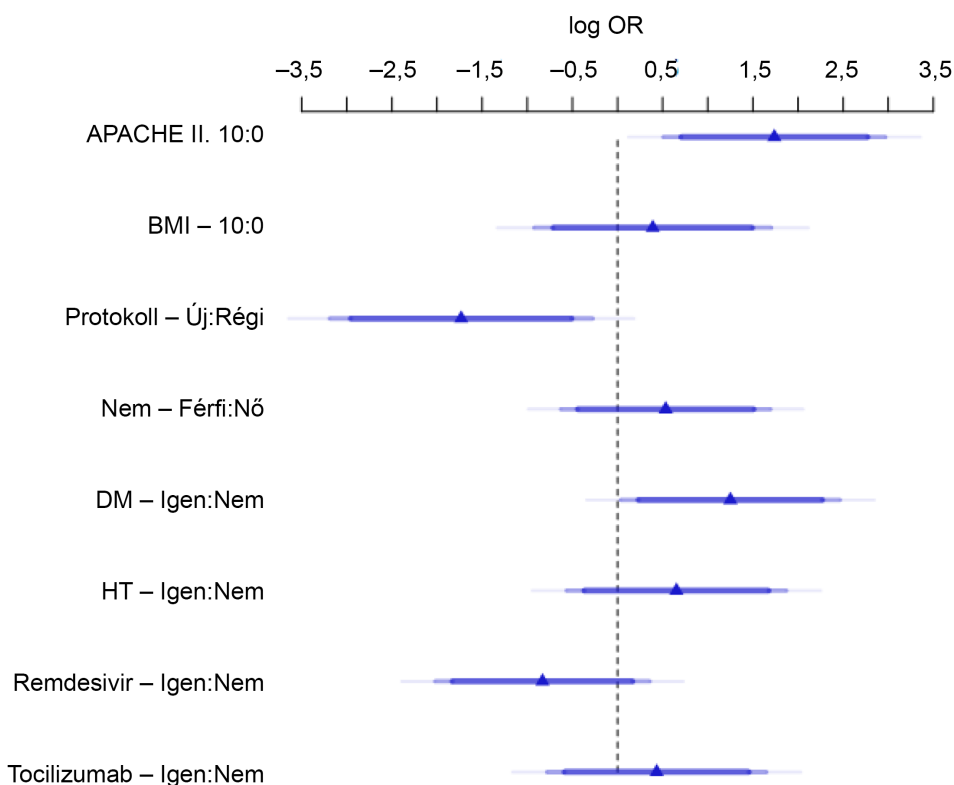
A megbecsült modellben a protokoll változtatásának hatása szignifikánsan jótékony volt (OR = 0,18 [95% CI: 0,04–0,76], $p = 0,01976$). A többi magyarázó változó közül az APACHE II. pontszám és a diabetes hatása volt szignifikáns (a várt módon negatív); kiemelendő, hogy a két alkalmazott gyógyszer egyikének sem volt szignifikáns hatása a túlélésre, de a kis mintanagyság miatt ez csak nagy bizonytalansággal volt becsülhető (remdesivir 95% CI: 0,13–1,42; tocilizumab 95% CI: 0,45–5,20) (1. ábra).

Megbeszélés

Vizsgálatunk az egyik első tudományos közlemény a koronavírus-járvány magyarországi, intenzív osztályon ellátott betegeknek demográfiai és kimeneteli jellemzőiről. Hazai intenzív osztályos adatok a nemzetközi irodalom-

ban is csak elvétve találhatók [12]. A túlélésre kedvező hatással a vizsgált paraméterek közül az alacsonyabb APACHE II. érték, a nem diabeteses állapot és az új kezelési protokoll volt. Önmagukban a BMI-értékeknek, illetve a vizsgált gyógyszeres kezeléseknél (remdesivir, tocilizumab) nem volt igazolható hatásuk. Ezek az eredmények részben megfelelnek más, jobbára nagyobb betegpopulációkon végzett vizsgálatok eredményeinek, ám a magas BMI kedvezőtlen hatását a kimenetelre többen igazolták [13, 14]. A vírusreplikációt gátló remdesivir hatásosságáról a nemzetközi irodalomban is elmentmondó eredményeket olvashatunk, a generalizált gyulladási válaszreakciót csökkentő IL6-receptor-blokkoló tocilizumab hatásossága azonban igazoltnak tekinthető [15, 16]. Az aktuális ajánlásokban mindkét készítmény alkalmazása szerepel [17, 18].

Felmérésünk a súlyos koronavírus-fertőzéssel felvett betegek magas (59%) kórházi halálozási arányát igazolta. A nemzetközi szakirodalomban publikált európai vizsgálatok jelentős része ennél kedvezőbb túlélésről számolt be [19, 20]. Ennek a különbségnek számtalan oka lehet, minden lehetséges szempont végiggondolása meghaladja ennek a közleménynek a lehetőségeit. Van azonban néhány megállapítás, amely figyelmet érdemel. Betegeink demográfiai (kor, BMI) és a felvételtől felmért állapotsúlyosság (APACHE II., SAPS II.) mutatói hasonló-



1. ábra

A halálásra ható tényezők többváltozós modellezése. A háromszögek az esélyhányadost jelölik (logaritmus skálán), a háromszög alatti két sáv pedig a 90, 95 és 99%-os konfidenciaintervallumot. Folytonos változók (APACHE II., BMI) esetén a hatás +10 egységnyi változásra értendő

APACHE II. = az akut fiziológiai és krónikus egészségi állapotot értékelő pontrendszer; BMI = testtömegindex; DM = diabetes mellitus; HT = hipertónia; OR = esélyhányados

ak a nemzetközi szakirodalomban publikált adatokhoz, kivéve, hogy a férfinem aránya ott jellemzően magasabb (70–75%) volt, de ez vélhetően nem meghatározó a túlélés szempontjából [19]. A kísérő betegségek nagy aránya (84%), a terheltebb premorbid állapot azonban szerepet játszhat a kimeneteli mutatók meghatározásában. Intenzív osztályra felvett betegek csoportját vizsgálva az összehasonlíthatóság meghatározó tényezői a felvétel kritériumai is. A tanulmányban ez nem volt jól körvonalazható, hiszen a betegek kb. 40%-ánál nem a helyi szakmai kollektíva, hanem a betegirányítást végző központi szervezet (COVID-koordinátor, Országos Mentőszolgálat) döntött a beteg osztályunkra helyezéséről, az pedig az átküldő osztály ügyeletes orvosának döntésére támaszkodott. Az intenzív osztályos felvétel indikációja és annak időzítése emiatt igen heterogén volt. Meghatározza az intenzív osztályra felvett betegek jellemzőit, ha van a kórházban olyan őrző kórterem, ahol lehetséges a közepesen súlyos betegek monitorozása, ellátása, hisz ezzel tehermentesíthető az intenzív osztály, illetve oda csak a súlyosabb állapotú betegek kerülnek felvételre. Ilyen egység intézetünkben nem volt elérhető a vizsgált időszakban. Szintén befolyásolja a kimeneteli eredményeket az életvégi döntéseknek, az eredménytelen kezelése visszavonásának protokollja, amely lényegileg különböző lehet az egyes ellátóhelyek között és a járvány különböző fázisaiban. A vizsgált betegpopulációban is történtek ilyen, konszenzuson alapuló döntések.

A halálozás mellett rögzítettük a különböző szervdiszfunkciók jelentkezésének gyakoriságát is. A vazopresszor-támogatást igénylő keringési elégtelenség előfordulási aránya meglehetősen hasonló számos külföldi tanulmányban (30–50%), a veseelégtelenség és a szekunder bakteriális infekciók gyakorisága azonban nagy szórást mutat [20–22]. Az antibiotikumkezelést igénylő másodlagos bakteriális infekciók 36%-os incidenciáját saját betegcsoportunkban semmiképpen nem tartjuk magasnak nemzetközi összehasonlításban sem [23, 24]. Ennek magyarázatát a rendszeres mikrobiológiai surveillance, az infektológiai konzíliumok mellett az infektódiagnosztika komplex szemléletének (klinikai jelek, laboratóriumi markerek, képalkotó diagnosztikai leletek együttes értékelése) következetes alkalmazása adhatja. A kimutatott kórokozók spektruma nem tért el lényegesen az osztályunk egyéb betegpopulációjánál kimutatható patogénektől, a rezisztens Gram-negatív törzsek aránya azonban más időszakokhoz képest magasabb volt (44% vs. 35%).

A kimenetel szempontjából is meghatározó lehet az osztályon alkalmazott légzéstámogatási/lélegeztetési megközelítés. Ennek szakmai alapelvei a járvány kiterjedése óta, a tapasztalatok és a kutatási eredmények számának növekedésével folyamatosan változtak és változnak [25, 26]. A vizsgált időszakban osztályunkon a nem invazív légzéstámogatási megoldásokat alkalmaztuk elsőként (közepes és nagy tudású általános intenzív respirátorok NIV-üzemmódban, orr-száj és teljes arcmaszkkal, illetve

később HFNO-készülékek álltak rendelkezésünkre), azok intenzitását fokoztuk, és csak azok sikertelensége esetén, vagy ha más indok (például központi idegrendszeri ok) lépett fel, akkor végeztünk endotrachealis intubációt, és kezdtünk invazív lélegeztetést. Ennek a megközelítésnek az a hátránya lehet, hogy egyes betegek „későn” részesültek invazív lélegeztetési támogatásban, és egy „korábbi” endotrachealis intubációval jobban járhattak volna. Remélhetőleg a jelenleg folyó és a jövőbeli kutatások tisztázzák, hogy mikor mi a megfelelő, betegre szabott lélegeztetési stratégia ezekben a betegekben! Bár a vizsgálatból nem mutatható ki, egyértelműen előnyösnek tartjuk, hogy mind a spontán légző, mind a lélegeztetett betegeknek nagy arányban alkalmaztunk hasra fektetést, ágyban forgatást, ki- és felültetést, kórtermi sétát, illetve a kooperáló betegeknek légzési fizioterápiát állandó, intenzív osztályos tapasztalattal rendelkező gyógytornász kollégáink részvételével. Szintén önmagában nem igazolható, azonban az ellátási környezet megváltoztatása (kis kórtermek helyett egy légterű izolációs intenzív osztály) is bizonyosan előnyösebb ellátási, ápolási feltételeket, nagyobb dolgozói elégedettséget, jobb és dinamikusabb munkaerő-elosztást tett lehetővé, ami a kimeneteli paramétereket is befolyásolhatta.

Vizsgálatunk értékelésekor figyelembe kell venni annak korlátait. A legelső az alacsony betegszám. Ez a leíró jellemzés tekintetében kevésbé lényeges, azonban a halálozási rizikótényezők értékelésénél fontos lehet, különösen a – megfigyeléses jelleg miatt mindenképp indokolt – többváltozós elemzésnél. A korlátozott mintanagyság miatt az egyes tényezők hatását bizonyos esetekben csak pontatlanul tudjuk meghatározni. Figyelembe kell vennünk azt is, hogy a betegbeválogatás szempontja (intenzív osztályos felvétel) sok más tekintetben heterogén betegpopulációt idézhet elő, ami a következtetések általánosítása kapcsán óvatosságra int. Komoly nehézséget okoz a kezelési protokoll változásának értékelése, hiszen párhuzamosan több tényező módosult (*1. táblázat*). Az ellátás körülményeinek átalakítása (kis kórtermes izoláció helyett egy légterű, kohorszizolációs ellátás) nehezen mérhető objektíven, azonban az ellátószemélyzet munkakörülményeit és a teammunka kivitelezését a résztvevők véleménye alapján egyértelműen javította. A kohorszizolációval együtt az intézmény profiljából következően hatékonyan végezhető szakdolgozói átcsoportosítás (a lezárások miatt kevesebb sérült, leállított elektív műtétek) következtében kedvező ápoló-beteg/orvos-beteg arány volt kialakítható (1 : 2–3,5/1 : 3–4), ami sok, nagy forgalmú helyen nem volt megoldható, és ezt eredményeink értékelésekor mindenképp figyelembe kell venni. Itt szükséges megjegyeznünk azt is, hogy az osztályunkon ellátott betegek létszáma is elmarad a nagy, COVID intenzív centrumok betegforgalmától. A gyógyszeres kezelésben voltak még érdemi változások. A tocilizumabkezelés bevezetése mellett (amely kimutatható hatással nem járt) a magasabb kortikoszteroiddózis alkalmazása, az acetilszalicilsav és a terápiás antikoagulálás mielőbbi

bevezetése, valamint a nagy dózisú vitamin- (B₁-, C-, D-) szupplementáció indítása egy időben került a protokollba, így azok hatásának szétválasztása alig lehetséges. Mindezek együttes alkalmazása a túlélést komoly mértékben javította. Az ellátók véleménye szerint ebben leginkább a szteroidkezelésnek és a 3. hullám betegek esetében az antikoagulálásnak lehetett szerepe [27]. Meg kell azonban említeni, hogy a témában azóta megjelent tanulmányok, bár kedvező hatásokat is kimutattak, sem az emeltebb kortikoszteroiddózis, sem az antikoagulálás előnyös hatását nem igazolták egyértelműen. A tocilizumab- és a thrombocytáaggregáció-gátló kezelés hatékonysága viszont bizonyítást nyert [16]. Meg kell jelezni, hogy az egyes tanulmányok és az általunk alkalmazott protokollok eltérők voltak [28, 29].

Közleményünk fontos célja, hogy elérhetővé és a szakmai fórumok felé nyilvánossá tegyük adatainkat, mert meggyőződésünk, hogy ezzel segíteni tudjuk a koronavírus-járvány elleni küzdelem tanulságainak és szakmai következményeinek feldolgozását hazánkban. Szeretnénk bátorítani a többi szakmai műhelyt is, hogy eredményeik publikálásával támogassák ezt a közös szakmai munkát, segítsenek megfelelni a szakmákra háruló kihívásnak. Komoly előrelépést jelentene, ha a hazai intenzív osztályok adatait közös adatbázisba foglalva, nemzeti szinten is jelentős és releváns tudományos kutatási lehetőséget alakíthatnánk ki.

Következtetés

Vizsgálatunk a súlyos koronavírus-fertőzéssel intenzív osztályra felvett, légzési elégtelen betegek magas halálozási arányát (59%) igazolta. A túlélésre az alacsonyabb APACHE II. pontszám, a nem diabetikus állapot és a frissített kezelési protokoll volt kedvező hatással. A gyógyszeres kezelésre vonatkozó eredményeink a vizsgálat jellege és az alacsony esetszám miatt mindössze előzetes, óvatossággal kezelendő eredményeknek tekinthetők. Közleményünk célja, hogy biztassunk minden magyar intézményt saját adatainak közzétételére, és ezek összevonásával kezdeményezzük egy hazai, szakmai adatbázis kialakítását.

Anyagi támogatás: A közlemény alapját képező kutatómunka, illetve a kézirat elkészítése semmilyen anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. Á.: Adatgyűjtés, adatelemzés. M. E.: Adatgyűjtés, adatelemzés. F. T.: Adatelemzés, statisztikai feldolgozás, a kézirat elkészítése. N. G.: A vizsgálat tervezése, adatgyűjtés, adatelemzés, a kézirat elkészítése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincs a kézirathoz kötődő érdekltségek.

Irodalom

- [1] World Health Organization. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/> [accessed: 10 February 2023].
- [2] Boban M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. *Int J Clin Pract.* 2021; 75: e13868.
- [3] Ternák G, Fülesdi B. Experiences with the COVID-19 epidemic at the end of June, 2020 in Hungary. [A hazai COVID-19-járvány tanulságai 2020. június végén.] *Orv Hetil.* 2020; 161(32): 1350–1352. [Hungarian]
- [4] Váradai A, Ferenci T, Falus A. The coronavirus-induced COVID-19 pandemic. Previous experiences and scientific evidences at the end of March, 2020. [A koronavírus okozta COVID-19-pandémia. Korábbi tapasztalatok és tudományos evidenciák 2020. március végén.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 644–651. [Hungarian]
- [5] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574–1581. Erratum: *JAMA* 2021; 325: 2120.
- [6] Xie J, Wu W, Li S, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2020; 46:1863–1872.
- [7] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10239): 1763–1770.
- [8] Korsós A, Kupcsulik S, Lovas A, et al. Diagnostic consideration and bedside estimation of the prognosis in COVID-19 patients. [Diagnosztikus lépések és a betegség prognózisának becslése COVID-19-fertőzött betegeken.] *Orv Hetil.* 2020; 161: 667–671. [Hungarian]
- [9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012; 120: c179–C184.
- [10] RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med.* 2021; 384: 693–704.
- [11] Harrel FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic and ordinal regression, and survival analysis. Springer, New York, NY, 2015.
- [12] Benes J, Jankowski M, Szuldrzynski K, et al. SepsEast Registry indicates high mortality associated with COVID-19 caused acute respiratory failure in Central-Eastern European intensive care units. *Sci Rep.* 2022; 12: 14906.
- [13] Ferrando-Vivas P, Doidge J, Thomas K, et al. ICNARC COVID-Team. Prognostic factors for 30-day mortality in critically ill patients with coronavirus disease 2019: an observational cohort study. *Crit Care Med.* 2021; 49: 102–111.
- [14] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 60–73.
- [15] Wu Z, Han Z, Liu B, et al. Remdesivir in treating hospitalized patients with COVID-19: a renewed review of clinical trials. *Front Pharmacol.* 2022; 13: 971890.
- [16] Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators; Higgins AM, Berry LR, Lorenzi E, et al. Long-term (180-day) outcomes in critically ill patients with COVID-19 in the REMAP-CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 39–51.
- [17] BMJ Best Practice. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Treatment algorithm. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-us/3000168/treatment-algorithm> [accessed: 10 February 2023].

- [18] Szekanez Z, Bogos K, Constantin T. Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19. [Antivirális és gyulladáscsökkentő kezelési lehetőségek COVID-19-ben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 643–651. [Hungarian]
- [19] Chew MS, Blixt PJ, Åhman R, et al. National outcomes and characteristics of patients admitted to Swedish intensive care units for COVID-19: a registry-based cohort study. *Eur J Anaesthesiol.* 2021; 38: 335–343.
- [20] Monedero P, Gea A, Castro P, et al. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care* 2021; 25: 2.
- [21] COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2021; 47: 60–73.
- [22] Doidge JC, Gould DW, Ferrando-Vivas P, et al. Trends in intensive care for patients with COVID-19 in England, Wales, and Northern Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203: 565–574.
- [23] Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021; 25: 25. Erratum: *Crit Care* 2021; 25: 130.
- [24] da Silva Ramos FJ, de Freitas FG, Machado F. Sepsis in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: how often and how severe? *Curr Opin Crit Care* 2021; 27: 474–479.
- [25] Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev.* 2021; 162: 210138.
- [26] Mega C, Cavalli I, Ranieri VM, et al. Protective ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome related to COVID-19: always, sometimes or never? *Curr Opin Crit Care* 2022; 28: 51–56.
- [27] Bozóky G, Ruby É, Mohos A. Thromboembolic complications in COVID-19 patients. [Thromboemboliás szövődmények COVID-19-betegekben.] *Orv Hetil.* 2021; 162: 1710–1716. [Hungarian]
- [28] COVID STEROID 2 Trial Group; Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BK, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the number of days alive without life support in adults with COVID-19 and severe hypoxemia: the COVID STEROID 2 randomized trial. *JAMA* 2021; 326: 1807–1817. Erratum: *JAMA* 2021; 326: 2333. Erratum: *JAMA.* 2022; 327: 286.
- [29] REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators; Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021; 385: 777–789.

(Nardai Gábor dr.
Budapest, Fiumei út 17., 1081;
e-mail: nardai@hotmail.com)

„*Malus est vocandus qui sua est causa bonus.*”
(Rossznak kell nevezni azt, aki csak önérdékből jó.)