

KLINIČKA OBILJEŽJA I ISHODI U BOLESNIKA HOSPITALIZIRANIH ZBOG COVID-19 U KLINICI ZA INFEKTIVNE BOLESTI „DR. FRAN MIHALJEVIĆ“ U ZAGREBU TIJEKOM PRVOG VALA EPIDEMIJE

EVA SMILJANIĆ¹, IVAN KREŠIMIR LIZATOVIĆ², MARTA PEROVIĆ MIHANOVIĆ², EVA HULJEV², NINOSLAVA VICKOVIĆ², VANJA ROMIH PINTAR², ANTONIA ČIVLJAK³, ANDREA RACETIN⁴, KRISTIAN BODULIĆ², IVAN-CHRISTIAN KUROLT², ALEMKA MARKOTIĆ^{2,5}, ROK ČIVLJAK^{2,4}

¹Dom zdravlja Zagrebačke županije, Ljudevita Gaja 37, Samobor, Hrvatska; ²Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Hrvatska; ³Specijalistička ordinacija obiteljske medicine dr. Ljiljana Lipovac-Francuz, Zagreb, Hrvatska; ⁴Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska; ⁵Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska

Cilj: Cilj ovog rada bio je ispitati klinička obilježja i ishode u bolesnika hospitaliziranih zbog bolesti COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ (KZIB) u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije. **Metode:** Provedena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije kohorte bolesnika hospitaliziranih u KZIB zbog COVID-19 u kojih je infekcija virusom SARS-CoV-2 bila etiološki potvrđena pozitivnim nalazom RT-PCR testa. U istraživanje su uključeni svi bolesnici hospitalizirani tijekom prvog vala epidemije, između 25. veljače i 18. lipnja 2020. godine. **Rezultati:** Tijekom promatranog razdoblja, u KZIB je zbog COVID-19 bilo hospitalizirano ukupno 175 bolesnika, od čega 110 (62,9 %) muškaraca. Svi su bolesnici bili stariji od 18 godina (medijan 59 godina, raspon dobi 22–99 godina). Ukupno 110 (62,9 %) bolesnika imalo je jedan ili više komorbiditeta od kojih su najčešći bili kardiovaskularna bolest, uključujući hipertenziju (49,1 %), dijabetes (16,6 %) i KOPB/astma (6,9 %). Najčešći simptomi bolesti bili su: febrilitet (89,7 %), kašalj (73,7 %), dispneja (45,7 %), proljev (45,3 %) i malaksalost (33,1 %). Blagi oblik bolesti imalo je 24 (13,7 %) bolesnika, srednje teški oblik 54 (30,9 %), teški oblik 64 (36,6 %), a kritični oblik 33 (18,9 %) bolesnika. Potrebu za liječenje kisikom imalo je 104 (59,4 %) bolesnika, a za liječenjem u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) 33 (18,9 %) bolesnika. Mehanički je ventilirano 29 (16,6 %) dok je 11 (6,3 %) bolesnika zahtijevalo liječenje hemodijalizom. Među bolesnicima hospitaliziranim zbog COVID-19 veći izgled smrtnog ishoda imali su bolesnici u dobi > 65 godina, oni s više od jednog komorbiditeta ili s istovremenim kardiovaskularnim bolestima, oni koji su pri prijmu imali perifernu saturaciju kisikom (SpO₂) ≤ 90 %, respiratornu frekvenciju ≥ 22/min, MEWS broj ≥ 3, patološke promjene na rendgenogramu pluća, oni s duljim trajanjem hospitalizacije te bolesnici s potrebom za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom ili liječenjem u JIL-u. Terapiju hidroksiklorokinom primilo je 59 (22,3 %) bolesnika, lopinavir/ritonavinom 12 (6,9 %), azitromicinom 8 (4,6 %), a glukokortikoidima svega 11 (6,3 %) bolesnika. Preminuo je 21 hospitalizirani bolesnik (12 %). **Rasprava:** Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su tijekom prvog vala epidemije bolesti COVID-19 u KZIB u Zagrebu hospitalizirani isključivo odrasli bolesnici, češće muškarci, s jednim ili više komorbiditeta, nerijetko s blagim oblikom bolesti i bez respiratorne insuficijencije te potrebe za liječenjem kisikom. Bivarijatnom analizom nađene su razlike u kliničkim obilježjima i laboratorijskim nalazima između preživjelih i umrlih bolesnika, a značajnim prediktorima smrtnog ishoda pokazali su se dob > 65 godina, prisutnost komorbiditeta (osobito kardiovaskularnih bolesti), odsutnost febriliteta, prisutnost dispneje, težina bolesti (viši MEWS i respiratorna frekvencija, niža periferna saturacija kisikom pri prijmu te potreba za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom i liječenjem u JIL-u) te povišene vrijednosti leukocita, limfocita, CRP, ureje, ALT, kreatinina, CK i LDH. Multivarijatna analiza pokazala je da skup prediktora koji najtočnije predviđa smrtni ishod bolesnika uključuje dob bolesnika, prisutnost kardiovaskularnih bolesti te vrijednosti CRP-a, ureje i AST-a, budući da su ove vrijednosti bile različite između skupina preživjelih i umrlih bolesnika neovisno o vrijednostima drugih prediktora. **Zaključak:** Bolest COVID-19 je postala velika opasnost tijekom 2020. godine s velikim brojem oboljelih i umrlih bolesnika uz letalitet od 12 % među našim hospitaliziranim bolesnicima. Nepovoljan ishod bolesti bio je povezan s više kliničkih i laboratorijskih parametara. U prvom valu epidemije zbog COVID-19 bili su hospitalizirani uglavnom odrasli bolesnici sa srednje teškim do kritičnim oblikom bolesti, a lošije ishode bolesti imali su bolesnici s jednim ili više čimbenika rizika. U budućnosti će biti potrebno uložiti dodatne napore u aktivno traženje i pravovremeno prepoznavanje bolesnika s potencijalnim rizičnim čimbenicima koji zahtijevaju pravovremeno antivirusno i imunomodulacijsko liječenje. U konačnici, bolest COVID-19 je multisistemska bolest s još puno nepoznanica, a koju još uvijek svakodnevno upoznajemo.

Ključne riječi: COVID-19, ishodi, klinička obilježja, liječenje, SARS-CoV-2

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Rok Čivljak, dr. med.
Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
Mirogojska 8
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: rok.civljak@bfm.hr

UVOD

Do 2002. godine koronavirusi su bili poznati kao uzročnici blažih oblika bolesti dišnog sustava u ljudi te nisu pobuđivali veliki znanstveni interes. Međutim, 2002. godine u Kini je izbila epidemija teške respiratorne bolesti (SARS, od engl. *severe acute respiratory syndrome*), a kao uzročnik ove bolesti dokazan je novi koronavirus nazvan SARS koronavirus (SARS-CoV, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus*). Epidemija se proširila u Aziji, a manji broj oboljelih registriran je i u Europi i Sjevernoj Americi kao posljedica migracije ljudi. Epidemija je trajala svega 6 mjeseci tijekom kojeg je razdoblja oboljelo 8098 osoba od kojih je 774 (9,6 %) umrlo (1,2). Slična epidemija pojavila se 2012. godine u zemljama Bliskog istoka, zbog čega je bolest nazvana MERS (od engl. *Middle East respiratory syndrome*), no ova epidemija nije završila već se povremeno opisuju sporadični slučajevi i manje skupine oboljelih. Do sada je registrirano preko 2500 oboljelih s 890 (34,4 %) smrtnih slučajeva (3).

Koncem 2019. godine u Kini je izbila nova epidemija respiratorne bolesti nazvane koronavirusna bolest 2019 (COVID-19, od engl. *coronavirus disease 2019*) uzrokovana novim koronavirusom (SARS-CoV-2, od engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Epidemija se početkom 2020. godine proširila cijelim svijetom te je Svjetska zdravstvena organizacija 11. ožujka 2020. godine proglasila pandemiju. Prvi slučaj u Republici Hrvatskoj zabilježen je 25. veljače 2020. (4,5), a do trenutka pisanja ovog članka registrirano je preko 1 136 000 oboljelih i više od 16 000 umrlih osoba (6). Pandemija je uzrokovala globalni rast zanimanja znanstvene zajednice za patogenezu bolesti, liječenje, prevenciju i otkrivanje najugroženijih skupina u populaciji. Do trenutka pisanja ovog članka u svijetu je oboljelo preko 528 milijuna ljudi od kojih je preko 6 milijuna umrlo (7).

Kod bolesnika oboljelih od COVID-19 potrebno je nakon etiološke potvrde uzročnika odrediti težinu bolesti radi pravovremene odluke o načinu zbrinjavanja i liječenja bolesnika. Kako svi oblici liječenja i lijekovi nisu dostupni u svim zemljama te radi ujednačavanja liječenja bolesnika, Ministarstvo zdravstva

Republike Hrvatske donijelo je Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19. Prema navedenim smjernicama uputno je na početku postupka zbrinjavanja bolesnika odrediti stupanj težine bolesti: blagi, srednje teški, teški i kritični oblik bolesti COVID-19. Pri određivanju težine bolesti u svakodnevnom radu možemo se poslužiti i vitalnim parametrima prema kriterijima *Modified Early Warning Score* (MEWS). Ako je zbroj MEWS ≤ 2 klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3–4 klasificira se kao teški oblik, a ako je zbroj ≥ 5 kao kritični oblik bolesti. Pritom je imunokompromitirane bolesnike potrebno svrstati u jednu kategoriju težine bolesti više (8).

Najčešći simptomi bolesti COVID-19 uključuju febrilitet (70–90 %), suhi kašalj (60–86 %), dispneju (53–80 %), umor (38 %), mialgije (15–44 %), gastrointestinalne simptome poput mučnine, povraćanja ili proljeva (15–39 %), glavobolju (7–23 %), slabost (25 %) i rinoreju (7 %). Također može doći do olfaktorne i gustatorne disfunkcije (64–80 %), kao i drugih neuroloških simptoma (9,10).

Najčešće komplikacije bolesti COVID-19 su pneumonija (75 %), akutna respiratorna insuficijencija koja u najtežim slučajevima može progredirati do akutnog respiratornog distresnog sindroma (ARDS, od engl. *acute respiratory distress syndrome*) (15 %), protrombinska koagulopatija s rezultirajućim venskim i arterijskim tromboembolijama (10–25 %), akutno oštećenje jetre (19 %), oštećenje srca uključujući akutno zatajenje srca, aritmije i miokarditis (7–17 %), akutno oštećenje bubrega (9 %) i šok (6 %). Moguć je razvoj citokinske oluje i sindroma aktivacije makrofaga koji su obilježeni vrućicom i višestrukim povišenjem koncentracije citokina i C-reaktivnog proteina (CRP) (8).

U preglednom radu Wiersinga i sur., u kojem su analizirani rezultati iz 108 članaka o bolesnicima hospitaliziranim zbog COVID-19, nađeno je da su komorbiditeti prisutni u samo 25 % ukupno oboljelih, dok su među hospitaliziranim bolesnicima prisutni čak u 60–90 % bolesnika što povećava rizik razvoja komplikacija i nepovoljnog ishoda bolesti (9). U drugoj studiji nađeno je da letalitet u muškaraca iznosi 2,8 %, a u žena 1,7 %, s najvećim letalitetom u dobnoj skupini

> 80 godina (14,8 %). U bolesnika bez komorbiditeta letalitet je iznosio 0,9 %, dok je u onih s komorbiditetima bio: u bolesnika s kardiovaskularnim bolestima 10,5 %, u bolesnika s dijabetesom 7,3 %, u bolesnika s kroničnim respiratornim bolestima 6,3 %, u bolesnika s hipertenzijom 6,0 % te u bolesnika s malignom bolesti 5,6 %. Letalitet u skupini kritično oboljelih iznosio je 49 % (11). U studiji provedenoj na 20 133 bolesnika hospitalizirana zbog COVID-19 bolesti, od sveukupnog broja hospitaliziranih 17 % je zahtijevalo primitak u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL), od kojih je 32 % preminulo (12).

CILJ RADA

Cilj ovog istraživanja bio je ispitati klinička obilježja i ishode bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu (KZIB) tijekom prvog vala epidemije, uključujući njihova demografska i epidemiološka obilježja, težinu bolesti i oblike liječenja, komplikacije i ishode bolesti kao i prediktore smrtnog ishoda.

METODE RADA

Provedeno je kohortno retrospektivno istraživanje bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 u KZIB tijekom prvog vala epidemije. U istraživanje su uključeni svi bolesnici kojima je infekcija virusom SARS-CoV-2 dokazana pozitivnim nalazom RT-PCR testa, a koji su zbog težine kliničkog stanja bili zaprimljeni na bolničko liječenje u razdoblju između 26. veljače i 17. lipnja 2020. godine. Iz medicinske dokumentacije smo izdvojili demografska, epidemiološka i klinička obilježja bolesnika, rezultate dijagnostičkih pretraga i terapijske postupke te smo ih unijeli u bazu podataka koja je kreirana za potrebe ovog istraživanja.

Komorbiditete bolesnika smo bilježili podijelivši ih u veće skupine bolesti. U skupinu kardiovaskularnih bolesti uključili smo hipertenziju, srčane greške, preboljeli infarkt miokarda, anginu pectoris i druge bolesti srca i krvnih žila. U tu skupinu nismo uključili tromboembolijske događaje poput duboke venske tromboze ili plućne embolije. Imunodeficienciju smo definirali kao urođenu ili stečenu imunodeficienciju te imunosupresiju zbog imunomodulacijskog liječenja, uključujući uzimanje visokih doza glukokortikoida prije početka bolesti COVID-19 ili imunosuprimirajućih lijekova za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa. Pretilost smo definirali kao indeks tjelesne mase ≥ 30 .

Vezano uz bilježenje terapije, azitromicin je naveden kao ciljana antivirusna terapija ako je primijenjen u svrhu liječenja bolesti COVID-19, dok se terapija

azitromicinom ili drugim antibioticima nije smatrala ciljanom terapijom ako je dana bolesnicima radi liječenja suspektne ili dokazane bakterijske infekcije. Zbog nedostupnosti hidroksiklorokina tijekom cijelog ispitivanog razdoblja, u kategoriju liječenja hidroksiklorokinom svrstavani su i bolesnici u kojih je u svrhu liječenja COVID-19 primijenjen i klorokin-fosfat.

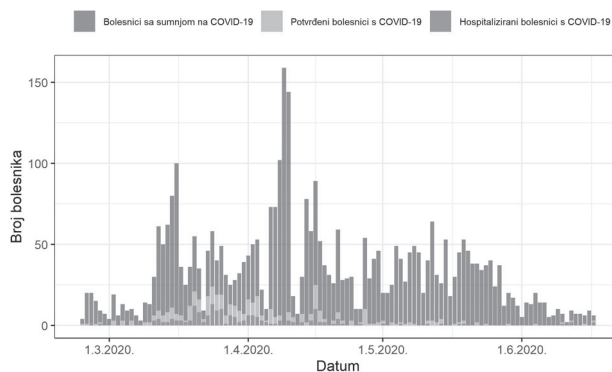
Obrada podataka napravljena je u programu (verzija 4.0.2). Za usporedbe kategoričkih varijabli korišten je Fisherov egzaktan test ili hi-kvadrat test, a za usporedbe dviju numeričkih varijabli Welchov t-test (kod normalno distribuiranih varijabli) ili Mann-Whitneyev U test (kod varijabli koje nisu normalno distribuirane).

Ishod bolesti kod bolesnika analiziran je i modelom multivarijatne logističke regresije pri čemu su prediktori koji najtočnije predviđaju smrtni ishod odabrani metodom najboljeg podskupa (od engl. *best subset selection*). Pritom su vrijednosti laboratorijskih parametara radi jednostavnije interpretacije modela logaritamski skalirane (na bazu 2). Točnost modela na testnom setu bolesnika procijenjena je krosvalidacijom i krivuljom ROC (od engl. *receiver operating characteristic*).

Ovo je istraživanje odobrilo Etičko povjerenstvo KZIB.

REZULTATI

Tijekom ispitivanog razdoblja u KZIB pregledano je ukupno 3118 bolesnika. Od njih je u 287 (9,2 %) etiološki potvrđena bolest COVID-19 pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 pri čemu je 175 (61 %) bilo hospitalizirano. Grafički prikaz broja pregledanih bolesnika sa sumnjom na COVID-19/dan, broj potvrđenih bolesnika s COVID-19/dan i hospitaliziranih bolesnika s COVID-19/dan u KZIB tijekom prvog vala epidemije prikazan je na sl. 1.



Sl. 1. Grafički prikaz broja pregledanih bolesnika sa sumnjom na COVID-19/dan (plavo), broj potvrđenih bolesnika s COVID-19/dan (narančasto) i broj hospitaliziranih bolesnika s COVID-19/dan (crveno) u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije.

Među hospitaliziranim bolesnicima bilo je 110 (62,9 %) muškaraca, a svi su bolesnici bili stariji od 18 godina (medijan 59; raspon 22–99 godina). Tijekom ispitivanog razdoblja nije hospitalizirano ni jedno dijete s COVID-19. Medijan trajanja hospitalizacije bolesnika iznosio je 14 dana (raspon 2–67 dana). Od ukupnog broja hospitaliziranih, 21 bolesnik (12 %) je preminuo u bolnici, dok je 154 (88 %) preživjelo i otpušteno iz KZIB: 18 (11,7 %) kao izliječeni, 106 (68,8 %) u poboljšanom stanju, 3 (1,9 %) kao neizliječeni, a 27 (17,5 %) bolesnika je premješteno u drugu ustanovu. Među preživjelim bolesnicima 61 (39,6 % preživjelih) nije imalo ni jedan komorbiditet. Ostali demografski i epidemiološki podatci o bolesnicima prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Osnovni demografski i epidemiološki podatci o bolesnicima hospitaliziranim zbog COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu tijekom prvog vala epidemije.

	Broj	%
Ukupno	175	100
Dob (godine)		
18–30	12	6,9
31–50	48	27,4
51–65	51	29,1
>65	64	36,6
Težina bolesti*		
blagi	24	13,7
srednje teški	54	30,9
teški	64	36,6
kritični	33	18,9
Prisutnost komorbiditeta		
ne	65	37,1
da	110	62,9
1	59	33,7
2	97	55,4
>2	19	10,9
Vrsta komorbiditeta		
Kardiovaskularna bolest (uključujući hipertenziju)	86	49,1
Dijabetes	29	16,6
KOPB*/astma	12	6,9
Imunodeficijencija	6	3,4
Pretilost	3	1,7
Ostalo	16	9,1

*Prema Smjernicama Ministarstva zdravstva RH (8)

*KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

Tablica 2 prikazuje klinička obilježja i laboratorijske nalaze svih bolesnika, kao i razlike između preživjelih i umrlih bolesnika. Prikazana je i bivarijatna analiza čimbenika rizika povezanih s povoljnim (preživjeli) i nepovoljnim (umrli) ishodom bolesti.

Tablica 2. Klinička obilježja i laboratorijski nalazi svih bolesnika s razlikama između preživjelih i umrlih te bivarijatna analiza čimbenika rizika povezanih s povoljnim (preživjeli) i nepovoljnim (umrli) ishodom bolesti.

	Ukupno medijan (raspon)	Preživjeli medijan (raspon)	Umrli medijan (raspon)	p
Dob (u godinama)	59 (22–99)	57 (22–94)	70 (43–99)	<0,001
Spol	N (%)	N (%)	N (%)	
muškarci	110 (62,9)	95 (61,7)	15 (71,4)	0,475
žene	65 (37,1)	59 (38,3)	6 (28,6)	
Komorbiditeti (broj)	N (%)	N (%)	N (%)	
0 (bez komorbiditeta)	65 (37,1)	61 (39,6)	4 (19,1)	0,004
1	59 (33,7)	51 (33,1)	8 (38,1)	0,632
>1	51 (29,1)	42 (27,3)	9 (42,9)	0,199
Komorbiditeti (vrsta)	N (%)	N (%)	N (%)	
Kardiovaskularne bolesti	86 (49,2)	74 (48,1)	12 (57,1)	0,451
Dijabetes	29 (16,6)	24 (15,6)	5 (23,8)	0,782
KOPB*	6 (3,4)	5 (3,3)	1 (4,8)	1,000
Simptomi	N (%)	N (%)	N (%)	
Febrilitet	157 (89,7)	143 (94,1)	14 (66,7)	0,002
Zimice	53 (30,3)	48 (31,6)	5 (23,8)	0,617
Tresavice	25 (14,3)	20 (13,2)	5 (23,8)	0,189
Malaksalost	58 (33,1)	53 (34,9)	5 (23,8)	0,460
Glavobolja	47 (26,9)	43 (28,3)	4 (19,1)	0,600
Mialgije/artralgije	34 (19,4)	31 (20,4)	3 (14,3)	0,769
Kašalj	129 (73,7)	116 (76,3)	13 (61,9)	0,196
Dispneja	80 (45,7)	68 (44,7)	12 (57,1)	0,351
Bolovi u prsima	40 (22,9)	39 (25,7)	1 (4,8)	0,048
Kongestija/rinoreja	31 (17,7)	29 (19,1)	2 (9,5)	0,377
Proljev	34 (45,3)	31 (20,4)	3 (14,3)	0,769
Povraćanje	12 (6,9)	11 (7,2)	1 (4,8)	1,000
Stanje pri prijmu	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	
Temperatura (°C)	37,4 (34,4–39,6)	37,4 (35,5–39,6)	37,0 (34,4–38,6)	0,297
Puls (u minuti)	90 (60–150)	90 (60–150)	94 (76–111)	0,131
Sistolički talk (mmHg)	130 (60–190)	130 (68–180)	120 (60–190)	0,160
RF (u minuti)	20 (12–50)	20 (12–42)	22 (15–50)	0,026
MEWS	2 (0–11)	2 (0–11)	3 (1–8)	<0,001
Saturacija kisikom (%)	94 (60–100)	95 (60–100)	90 (81–98)	0,001
Primitak na dan bolesti	8,0 (1–34)	8,0 (1–34)	8,0 (3–21)	0,424
Laboratorijski nalazi	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	Medijan (raspon)	
Leukociti (x10 ⁹ /L)	6,3 (2,1–27,4)	6,1 (2,1–19,0)	9,7 (4,1–27,4)	0,004
Limfociti (%)	16,1 (2,0–38,3)	18,4 (2,0–38,3)	11,9 (3,0–38,0)	0,040
Hemoglobin (g/dL)	138 (14–171)	138 (14–171)	136 (82–160)	0,278
ALT (IU/L)	32 (5–352)	29 (5–244)	56 (12–352)	0,001
Kreatinin (mg/dL)	78 (30–522)	77 (30–386)	105 (45–522)	0,027
CK (IU/L)	124 (12–18745)	118 (12–7812)	218 (40–18745)	0,006
Troponin (ng/L)	12 (0,01–273)	12 (0,01–71)	59 (12–273)	0,003
LDH (IU/L)	273 (8–2224)	259 (8–1137)	465 (144–2224)	<0,001
D-dimeri (mcg/mL)	0,85 (0,17–4,38)	0,82 (0,17–4,38)	0,92 (0,4–4,35)	0,350
CRP (mg/L)	41 (0,4–513)	35 (0,4–513)	109 (10–341)	<0,001

*KOPB – kronično opstruktivna plućna bolest; MEWS – od engl. Modified Early Warning Score; RF – respiratorna frekvencija

Na rendgenogramu prsnog koša 140 (80 %) bolesnika imalo je patološki nalaz, dok 35 (20 %) bolesnika nije imalo promjene na rendgenskim snimkama. Intersticijske upalne promjene obih plućnih krila imalo

je 122 (69,7 %) bolesnika, pleuralni izljev 13 (7,4 %), a konsolidate 8 (4,6 %) bolesnika. Nismo ustvrdili statistički značajnu razliku u ishodu bolesti s obzirom na radiološki nalaz.

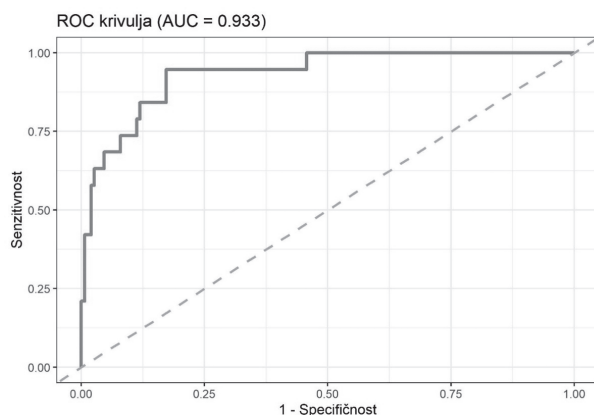
Samo simptomatsko liječenje provedeno je u 53 (30,3 %) bolesnika, dok je 122 (69,7 %) bolesnika primalo neki od oblika specifične terapije: hidrosiklorokin 59 (22,3 %) bolesnika, kombinaciju hidrosiklorokina i azitromicina 41 (23,4 %), samo azitromicin 8 (4,6 %), lopinavir/ritonavir 12 (6,9 %) te glukokortikoide 11 (6,3 %) bolesnika. Nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti s obzirom na vrstu primijenjene terapije. Nadomjesno liječenje kisikom zahtijevalo je 74 (42,3 %) bolesnika, liječenje u JIL-u 33 (18,9 %), a mehaničku ventilaciju 29 (16,6 %) bolesnika. Dijaliza zbog akutne renalne insuficijencije provedena je u 11 (6,3 %) bolesnika.

Ishod bolesti u bolesnika analiziran je i multivarijantnom logističkom regresijom čiji su rezultati prikazani u tablici 3. Pritom je utjecaj ostalih prediktora u modelu eliminiran. Točnost navedenog modela na testnom setu bolesnika iznosila je 92,4 %, sa senzitivnošću za predviđanje smrtnog ishoda od 68,3 % i specifičnošću od 95,4 %. Na sl. 2 prikazana je krivulja ROC navedenog modela, čija je vrijednost AUC (engl. *area under the curve*) iznosila 0,933.

Tablica 3. Model multivarijantne logističke regresije za predviđanje nepovoljnog ishoda (smrti) bolesnika.

Prediktor	aOR (95% CI)	p
Dob povećana za 1 godinu	1,13 (1,05 – 1,23)	0,004
Kardiovaskularne bolesti	7,88 (1,56 – 51,36)	0,018
Udvostručenje CRP	6,60 (2,49 – 24,00)	<0,001
Udvostručenje ureje	4,88 (1,65 – 19,46)	0,011
Udvostručenje AST	2,12 (1,02 – 5,02)	0,047

aOR = adjusted odds ratio, CI = confidence interval



Sl. 2. Krivulja ROC modela multivarijantne logističke regresije za predviđanje ishoda bolesnika. ROC = od engl. receiver operating characteristic, AUC = od engl. area under the curve.

RASPRAVA

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su tijekom prvog vala epidemije bolesti COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu hospitalizirani isključivo odrasli bolesnici, češće muškarci, s jednim ili više komorbiditeta, nerijetko s blagim oblikom bolesti i bez respiratorne insuficijencije te potrebe za liječenjem kisikom. Sveukupno je preminulo 12 % hospitaliziranih bolesnika. Bivarijantnom analizom nađene su razlike u kliničkim obilježjima i laboratorijskim nalazima između preživjelih i umrlih bolesnika, a značajnim prediktorima smrtnog ishoda pokazali su se dob >65 godina, prisutnost komorbiditeta (osobito kardiovaskularnih bolesti), odsutnost febriliteta, prisutnost dispneje, težina bolesti (viši MEWS i respiratorna frekvencija, te niža periferna saturacija kisikom pri prijmu te potreba za nadomjesnim liječenjem kisikom, dijalizom i liječenjem u JIL-u) te povišene vrijednosti leukocita, limfocita, CRP, ureje, ALT, kreatinina, CK i LDH.

Multivarijantna analiza pokazala je da skup prediktora koji najtočnije predviđa smrtni ishod bolesnika uključuje dob bolesnika, prisutnost kardiovaskularnih bolesti te vrijednosti CRP-a, ureje i AST-a, budući da su ove vrijednosti bile različite između skupina preživjelih i umrlih bolesnika neovisno o vrijednostima drugih prediktora.

Potvrdili smo da je hospitalizacija oboljelih od COVID-19 učestalija u osoba dobi >18 godina, dok su bolesnici u dobi >65 godina imali značajno veći stupanj težine bolesti povezan s nepovoljnijim ishodom bolesti. Slične rezultate pokazuju i druga istraživanja koja su pokazala da je medijan dobi bolesnika liječenih u JIL-u bio veći u odnosu na bolesnike liječene na odjelima (66 naprama 51 godinu). U navedenim istraživanjima medijan dobi bolesnika koji su bili mehanički ventilirani i oporavili se bio je niži od onih bolesnika koji se nisu oporavili. Rizik od smrtnog ishoda nakon pojave bolesti bio je 0,6 puta veći u bolesnika mlađih od 30 godina, a 5,1 puta veći u bolesnika starijih od 59 godina (13).

U našem se istraživanju pokazalo da je preko 60 % bolesnika kojima je pri pregledu potvrđena dijagnoza COVID-19 bilo hospitalizirano, iako svi nisu imali teži oblik bolesti niti zahtijevali nadomjesno liječenje kisikom. Razlog je tomu to što su se u početku epidemije hospitalizirali i bolesnici s blažim oblikom bolesti koji nisu imali objektivnih razloga za hospitalizaciju. Ponekad je indikacija za hospitalizaciju bio i epidemiološki podatak o nemogućnosti provođenja samoizolacije kod kuće pa su neki bolesnici bili hospitalizirani iz epidemioloških, a ne kliničkih razloga.

U ovom smo istraživanju potvrdili da je prisutnost komorbiditeta, a osobito više njih istovremeno, povezana sa statistički značajno većim rizikom smrtnog ishoda, što je u skladu s dosadašnjim spoznajama (11). Ustanovili smo da je u oko dvije trećine bolesnika hospitaliziranih zbog COVID-19 bio prisutan barem jedan komorbiditet, a u polovice dva ili više. S druge strane statistički je značajno i odsustvo komorbiditeta u velike većine preživjelih. Različiti se komorbiditeti smatraju čimbenicima rizika za teži oblik bolesti COVID-19 (11). Hipertenzija, dijabetes, KOPB, pretilost i aktivna maligna bolest navedeni su kao jedan od čimbenika rizika (13). U istraživanju Capaka i sur. provedenom na kohorti pozitivnih bolesnika u Hrvatskoj 2020. godine dokazana je pozitivna korelacija između prisutnosti komorbiditeta i nepovoljnih ishoda bolesti uključujući potrebu za mehaničkom ventilacijom i smrtnim ishodom, te su pozitivnu korelaciju sa smrtnim ishodom imali hipertenzija, dijabetes, ishemijska bolest srca, cerebrovaskularne bolesti, druge bolesti kardiovaskularnog sustava, maligniteti, kronična bubrežna bolest te kronične bolesti donjeg dijela dišnog sustava (14).

Zanimljivo je istaknuti da debljina nije bila prepoznata u prvim izvještajima iz Kine (15), SAD-a (16) i Italije (17) kao čimbenik rizika za teži oblik bolesti te ju ni mi nismo percipirali kao takvu tijekom prvog vala epidemije.

Analiza kliničkih obilježja bolesnika pokazala je da su febrilitet, kašalj, dispneja, proljev i malaksalost najčešći simptomi bolesti COVID-19. Ipak, jedino su prisutnost dispneje pri prijmu i odsutnost febriliteta tijekom hospitalizacije bili značajno povezani sa smrtnim ishodom. Slični su rezultati prikazani i u drugim studijama (18).

Neki vitalni parametri pri prijmu također su se pokazali kao značajan prediktor ishoda bolesti. Viša respiratorna frekvencija i zbroj MEWS te niža saturacija kisikom pri prijmu bili su značajno povezani sa smrtnim ishodom. No, nismo dobili značajnu razliku u izmjerenim vrijednostima tjelesne temperature, pulsa ni krvnog tlaka pri prijmu kod preživjelih i preminulih bolesnika.

U našem istraživanju statistički značajnu povezanost s težinom bolesti i nepovoljnim ishodom imali su povišenje broja leukocita, smanjeni udio limfocita, te više vrijednosti CRP-a, ALT, kreatinina, CK, troponina i LDH. Najčešće promjene u laboratorijskim nalazima u hospitaliziranih bolesnika navedene u drugim istraživanjima bile su limfopenija (83 %), trombocitopenija (30 %), povišen CRP (>60 %), te povišeni LDH (50-60 %), ALT (25 %) i AST (33 %). Također su nađene smanjene razine albumina (75 %) te promjene u koagulacijskim parametrima, kao npr. produljeno protrombinsko vrijeme (>5 %) te povišen fibrinogen i D-dimeri (43-60 %) (9,19).

Novija istraživanja oboljelih od COVID-19 tijekom idućih epidemioloških valova naglasila su povećan rizik za smrtnu ishodu u bolesnika s malignitetima i u imunokompromitiranih, ulogu periferne saturacije kisikom kao prediktora smrtnosti, te od laboratorijskih parametara povezanih sa smrtnim ishodom češće se spominju D-dimeri, CRP, LDH i troponin I, te neke studije povezuju i limfopeniju ili granulocitopeniju s nepovoljnim ishodom bolesti, rezultati koji djelomično odgovaraju rezultatima našeg istraživanja (20).

Cilj liječenja oboljelih od COVID-19 je ublažavanje simptoma, sprječavanje progresije bolesti i razvoja komplikacija. Liječenje se temelji na simptomatskim i potpornim mjerama te ciljanoj terapiji koja je bila aktualna u prvom valu pandemije, prema radnoj verziji prvih smjernica za liječenje oboljelih od COVID-19, kao i mjerama intenzivnog liječenja za teže oboljele bolesnike (8). Liječenje naših bolesnika se provodilo prema preporukama s početka epidemije, što je uključivalo lijekove za koje kasnije nije dokazano da imaju značajan utjecaj na ishod bolesti. Jednako tako nisu korišteni određeni lijekovi koji su kasnije ušli u smjernice poput deksametazona i remdesivira (21). Od ciljane terapije u ovom razdoblju propisivao se hidroksiklorokin, hidroksiklorokin u kombinaciji s azitromicinom, lopinavir/ritonavir, azitromicin, glukokortikoidi ili kombinacije ovih lijekova (21,22). Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u ishodu bolesti s obzirom na primijenjenu terapiju. I mnoga druga istraživanja kasnije su potvrdila da primjena hidroksiklorokina, azitromicina, lopinavir/ritonavira, kao i njihovih kombinacija, nema kliničkog učinka na ishod bolesti te su ovi lijekovi isključeni kao terapijska opcija iz kasnije objavljenih smjernica (23).

Zanimljivost hrvatskog iskustva s pandemijom bolesti COVID-19 je i to što je za vrijeme prvog vala epidemije Zagreb pogodio potres tijekom kojega su oštećene i neke zdravstvene ustanove, pa i KZIB u Zagrebu. Na sreću, iako je dio bolesnika liječenih tada u KZIB bio evakuiran, ovo neugodno iskustvo i prirodna katastrofa nisu se negativno odrazili na tijek epidemije i ishodu bolesti u naših bolesnika (24). To je potvrdilo spremnost našeg zdravstvenog sustava da odgovori i na najteže izazove kao što je pandemija bolesti COVID-19.

Nedostatak ovog istraživanja je što se iznosi iskustvo samo jednog centra (KZIB) u kojem su se hospitalizirali svi bolesnici s COVID-19 u prvom valu epidemije. Također, među kardiovaskularnim komorbiditetima hipertenzija nije bila izdvojena kao zasebni čimbenik rizika te u prvom valu epidemije pretilost nije bila percipirana kao čimbenik rizika zbog čega nije evidentirana u svih bolesnika. Nedostatak studije je također obuhvaćenost relativno malog broja preminulih bolesnika zbog čega su sve usporedbe preživjelih i preminulih bolesnika statistički slabije, odnosno sen-

zitivnost multivarijantnog modela logističke regresije korištenog u radu je relativno niska.

ZAKLJUČAK

Bolest COVID-19 je postala velika opasnost tijekom 2020. godine s velikim brojem oboljelih i umrlih bolesnika uz letalitet od 12 % među našim hospitaliziranim bolesnicima koji su imali potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2. Nepovoljan ishod bolesti bio je povezan s više kliničkih i laboratorijskih parametara. U prvom valu epidemije zbog COVID-19 bili su hospitalizirani uglavnom odrasli bolesnici sa srednje teškim do kritičnim oblikom bolesti, a lošije ishode bolesti imali su bolesnici s jednim ili više čimbenika rizika.

U budućnosti će biti potrebno uložiti dodatne napore u aktivno traženje i pravovremeno prepoznavanje bolesnika s potencijalnim rizičnim čimbenicima. Bolesnici s urođenim ili stečenim imunodeficijencijama, bolesnici s tromboembolijskim bolestima u osobnoj ili obiteljskoj anamnezi, te bolesnici s autoimunim bolestima su osjetljiva populacija koju treba na vrijeme prepoznati kao potencijalno rizičnu i pravovremeno započeti liječenje. Isto tako treba aktivno tragati za mogućim komplikacijama bolesti te ih adekvatno liječiti. U konačnici, bolest COVID-19 je multisistemska bolest s još puno nepoznanica, a koju još uvijek svakodnevno upoznajemo.

L I T E R A T U R A

1. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1420-7.

2. WHO. Cumulative number of reported probable cases of severe acute respiratory syndrome (SARS). [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.who.int/csr/sars/country/en/>.

3. WHO. MERS situation update, February 2022. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <http://www.emro.who.int/health-topics/mers-cov/mers-outbreaks.html>.

4. Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: What's next? *Croat Med J* 2020; 61: 1-4.

5. Puca E, Čivljak R, Arapović J i sur. Short epidemiological overview of the current situation on COVID-19 pandemic in Southeast European (SEE) countries. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14: 433-7.

6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. [Internet]. Zagreb: COVID-19 – izvješće HZJZ-a. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/covid-19-izvjesce-hzjz-a/>

7. WHO COVID-19 Dashboard. Geneva: World Health Organization, 2020. [cited 2022 Jun 3] Available from: <https://covid19.who.int/>

8. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 1 od 8. rujna 2020. [cited 2022 Mar 20]. Available from: https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_20za_20lije_C4_8_Denje_20oboljelih_20od_20_COVID_19_2_C_20verzija_201_20od_2008_09_2020_pdf_698eb2ae2d.pdf

9. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324: 782-93.

10. Niazzkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. *Neurol Sci* 2020; 41: 1667-71.

11. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China, 2020. *China CDC Wkly* 2020; 2: 113-22..

12. Docherty AB, Harrison EM, Green CA i sur. ISARIC4C investigators. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020; 369: m1985.

13. Gao YD, Ding M, Dong X i sur. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy* 2021; 76: 428-55.

14. Capak K, Brkić-Biloš I, Kralj V i sur. Prevalence of somatic comorbidities among coronavirus disease 2019 patients in Croatia in the first pandemic wave: data from national public health databases. *Croat Med J*. 2020; 61: 518-24.

15. Huang C, Wang Y, Li X i sur. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.

16. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med* 2020; 17: e1003321.

17. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A i sur. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-81.

18. Zhang J, Wang X, Jia X i sur. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 767-72.

19. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020; 7: e438-e440.

20. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K i sur. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol* 2021; 31: 1-10.

21. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 4 od 21. prosinca 2021. [cited 2022 Jun 6]. Available from: <https://bfm.hr/wp-content/uploads/2020/08/Smjernice-za-lijecenje-oboljelih-od-koronavirusne-bolesti-2019-COVID-19-verzija-4-od-21.-prosinca-2021..pdf>

22. van Eijk LE, Binkhorst M, Bourgonje AR i sur. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options. *J Pathol* 2021; 254: 307-31.

23. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19); verzija 5 od 8. veljače 2022. [cited 2022 Mar 20].

Available from: https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_za_ljecenje_oboljelih_od_koronavirusne_bolesti_2019_COVID_19_verzija_5_od_08_veljace_2022_edb7d62da1.pdf

24. Čivljak R, Markotić A, Capak K. Earthquake in the time of COVID-19: The story from Croatia (CroVID-20). *J Glob Health* 2020; 10: 010349.

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND OUTCOMES OF COVID-19 IN PATIENTS HOSPITALIZED AT THE UNIVERSITY HOSPITAL FOR INFECTIOUS DISEASES „DR. FRAN MIHALJEVIĆ“, ZAGREB, DURING THE FIRST WAVE OF THE EPIDEMIC

E. SMILJANIĆ¹, I. K. LIZATOVIĆ², M. PEROVIĆ MIHANOVIĆ², E. HULJEV², N. VICKOVIĆ², V. ROMIH PINTAR², A. ČIVLJAK³, A. RACETIN⁴, K. BODULIĆ^{2,5}, R. ČIVLJAK^{2,4}

¹Zagreb County Health Centre, Ljudevita Gaja 37, Samobor, Croatia; ²University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“, Zagreb, Croatia; ³Dr. Ljiljana Lipovac-Francuz, Family Medicine Clinic, Zagreb, Croatia; ⁴University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia; ⁵Catholic University of Croatia, Zagreb, Croatia

Aim: The aim of this study was to examine the clinical characteristics and patient outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in the University Hospital for Infectious Diseases „Dr. Fran Mihaljević“ (UHID) in Zagreb during the first wave of the epidemic. **Methods:** A retrospective analysis was conducted using medical records of a cohort of patients hospitalized due to COVID-19 in the UHID in which infection with the SARS-CoV-2 virus was etiologically confirmed by a positive result of the RT-PCR test. Included were all the patients hospitalized during the first wave of the epidemic, between February 25th and June 18th, 2020. **Results:** During the study period, 175 patients with COVID-19 were hospitalized in the UHID of which 110 (62.9%) were men. All patients were over 18 years old (median age 59, range 22–99 years). A total of 110 (62.9%) patients had one or more comorbidities, the most common of which were cardiovascular disease including hypertension (49.1%), diabetes (16.6%) and COPD/asthma (6.9%). The most common symptoms of the disease were: fever (89.7%), cough (73.7%), dyspnoea (45.7%), diarrhoea (45.3%) and fatigue (33.1%). Of the total number of patients, 24 (13.7%) had a mild disease, 54 (30.9%) moderate, 64 (36.6%) severe and 33 (18.9%) critical. 104 (59.4%) patients required oxygen therapy, while 33 (18.9%) patients required ICU care. 29 (16.6%) patients required mechanical ventilation and 11 (6.3%) patients required haemodialysis. Among patients hospitalized due to COVID-19, the higher chance of fatal outcomes had patients aged > 65 years, those with more than one comorbidity or with concurrent cardiovascular diseases, those with peripheral oxygen saturation (SpO₂) ≤ 90% on admission, respiratory frequency ≥ 22/min, MEWS score ≥ 3, pathological changes on the chest X-ray, those with longer hospitalization duration and patients in need of oxygen replacement treatment, dialysis or ICU care. 59 (22.3%) patients were treated with hydroxychloroquine, 11 (6.3%) glucocorticoids, 12 (6.9%) lopinavir/ritonavir and 8 (4.6%) azithromycin. 21 (12%) of hospitalized patients died. **Discussion:** Results show that during the first wave of the COVID-19 epidemic only adult patients were hospitalized in the UHID in Zagreb, more often men, with one or more comorbidities, often with mild disease, without respiratory insufficiency and need for oxygen treatment. The bivariate analysis found differences in clinical characteristics and laboratory findings between surviving and deceased patients, while significant predictors of fatal outcome proved to be age > 65 years, presence of comorbidities (especially cardiovascular diseases), absence of febrility, presence of dyspnoea, disease severity (higher MEWS and respiratory frequency, lower peripheral oxygen saturation on admission and need for oxygen replacement treatment, dialysis and treatment in ICU) and elevated values of leukocytes, lymphocytes, CRP, urea, ALT, creatinine, CK and LDH. Multivariate analysis showed that the set of predictors that most accurately predicts the fatal outcome includes the patient's age, presence of cardiovascular diseases, and values of CRP, urea and AST, since these differed between surviving and deceased patients regardless of the values of other predictors. **Conclusion:** The COVID-19 disease became a great danger during 2020 with many ill and deceased patients and a fatality rate of 12% among our hospitalized patients. Unfavourable disease outcome was associated with several clinical and laboratory parameters. In the first wave of the epidemic, mainly adult patients with moderate to critical COVID-19 disease were hospitalized, and those with one or more risk factors had worse disease outcomes. In the future, it will be necessary to invest additional efforts in active search and timely recognition of patients with potential risk factors that require timely antiviral and immunomodulating treatment. Ultimately, the COVID-19 disease is a multisystem disease with many unknowns, which we are still getting to know each day.

Key words: COVID-19, outcomes, clinical characteristics, treatment, SARS-CoV-2