

Ishod bolesti u COVID-19 bolesnika liječenih remdesivirom u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od 1. kolovoza 2020. do 1. kolovoza 2021. godine

Disease outcome in COVID-19 patients treated with remdesivir in Zadar General Hospital in the period from August 1, 2020 to August 1, 2021

Vedrana Terkeš, Željko Čulina, Ana Ribarović, Jurica Arapović*

Sažetak

Bolest uzrokovana SARS-CoV-2 (COVID-19) izrazito je zarazna bolest, koja zadnje tri godine ima izuzetno loš utjecaj na svjetsku demografiju, rezultirajući s gotovo 6,5 milijuna umrlih diljem svijeta. U ovom trenutku još uvijek ne postoji učinkoviti ciljani lijek, a liječenje određuje težina bolesti. Terapija remdesivirom pokazala je određeno kliničko poboljšanje, zbog čega ga je *Food and Drug Administration* odobrio kao prvi ispitivani lijek u liječenju COVID-19. Ovo retrospektivno opservacijsko istraživanje uključilo je bolesnike liječene remdesivirom u Općoj bolnici Zadar u razdoblju od 1. kolovoza 2020. do 1. kolovoza 2021. godine. Primarni cilj bio je utvrditi komorbiditete i klinički ishod bolesnika liječenih remdesivirom. Najčešće kronične bolesti bile su arterijska hipertenzija (80; 58,4%), dijabetes (44; 32,1%) i maligne bolesti (14; 10,2%). Ukupno je 86 bolesnika (62,7%) pripadalo skupinama teško i kritično bolesnih, a preostalih 51 (37,2%) bili su umjereno bolesni. Smrtnost je bila značajno veća u skupini teško bolesnih i iznosila je 23,4%, dok je u skupini umjereno bolesnih bila 5,9% ($p=0,0287$).

Ključne riječi: remdesivir, COVID-19, komorbiditeti, ishod bolesti.

Summary

The disease caused by SARS-CoV-2 (COVID-19) is an extremely contagious disease, which for the last three years has had an extremely bad impact on world demography, resulting in almost 6.5 million deaths worldwide. At the moment, there is still no effective targeted drug, and the treatment is determined by the severity of the disease. Remdesivir therapy has shown some clinical improvement, which is why the Food and Drug Administration approved it as the first investigational drug in the treatment of COVID-19. This retrospective observational study included patients treated with remdesivir at Zadar General Hospital in the period from August 1, 2020 to August 1, 2021. The primary objective was to determine the comorbidities and clinical outcome of patients treated with remdesivir. The most common chronic diseases were arterial hypertension (80; 58.4%), diabetes (44; 32.1%) and malignant diseases (14; 10.2%). A total of 86 patients (62.7%) belonged to the severely and critically ill groups, and the remaining 51 (37.2%) were moderately ill. Mortality was significantly higher in the severely ill group and was 23.4%, while in the moderately ill group it was 5.9% ($p=0.0287$).

Key words: remdesivir, COVID-19, comorbidities, disease outcome

Med Jad 2023;53(4):247-250

* Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju (Vedrana Terkeš, dr.med.; Ana Ribarović, dr.med.); Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Odjel za pulmologiju (Željko Čulina, dr.med.); Sveučilišna klinička bolnica Mostar, Klinika za infektivne bolesti (Prof.dr.sc. Jurica Arapović, dr.med.)

Adresa za dopisivanje / *Corresponding address:* Vedrana Terkeš, dr.med. Opća bolnica Zadar, Odjel za infektologiju, Bože Perićića 5, 23 000 Zadar E-mail: vedranafalak@yahoo.com

Primljeno/Received 2023-08-03; Ispravljeno/Revised 2023-11-02; Prihvaćeno/Accepted 2023-11-03

Uvod

Odmah po otkriću koronavirusne bolesti (engl. SARS-CoV-2 ili COVID 19) koji uzrokuje teški akutni respiratorni sindrom, isti je klasificiran globalnom prijetnjom s pandemijskim potencijalom. Pandemija je postavila velike izazove pred socijalnu kulturu i zdravstvene sustave u cijelom svijetu.¹ Nedostatak zapreka između prirodnog rezervoara i aktivnosti čovjeka, može dovesti do pojave brojnih drugih CoV virusa.² SARS-CoV-2 je RNA virus koji pripada rodu beta koronavirusa, a koji se pomoću šiljatih glikoproteina (engl. *spike protein*) veže na angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE 2) receptore. Nakon vezivanja virus ulazi u stanicu.³ Prvi registrirani slučaj bolesti zabilježen je u prosincu 2019. godine u gradu Wuhanu u Kini. Od tada se bolest vrlo brzo proširila po svijetu, rezultirajući time da je 11. ožujka 2020. godine Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) proglasila pandemiju.⁴ U ovom trenutku još uvijek ne postoji učinkoviti ciljani lijek, a liječenje određuje težina bolesti po aktualnim smjernicama Nacionalnog instituta zdravlja (engl. *National Institutes of Health*).⁵ Uz simptomatsko liječenje, provodi se protuupalno, protuvirusno, te ovisno o potrebi, i antimikrobno liječenje.^{5,6} Nukleozidni analog remdesivir pokazao je učinkovitost u SARS-CoV-2 na životinjskom modelu, kao i u infekciji koronavirusom koji uzrokuje Bliskoistočni respiratorni sindrom (engl. *Middle East Respiratory Syndrome*, MERS), jer dovodi do prekida sinteze virusne RNA.⁷ Remdesivir se koristi u više država, a u većini nacionalnih smjernica preporučuje se i kao lijek izbora u teško i kritično oboljelih.⁶

Bolesnici i metode

Retrospektivno su analizirani podaci 137 bolesnika liječenih antivirusnom terapijom remdesivirom na COVID odjelima Opće bolnice Zadar u razdoblju od 1. kolovoza 2020. do 1. kolovoza 2021. godine. Uključeni bolesnici bili su stariji od 18 godina s potvrđenom SARS-CoV-2 infekcijom putem reverzne transkripcije i lančane reakcije polimeraze. Analizirali su se demografski čimbenici (dob, spol), kronične bolesti, težina bolesti, radiološki nalazi i ishod bolesti. Po klasifikaciji Nacionalnog instituta zdravlja (engl. *National Institutes of Health*, NIH) bolesnike smo podjelili na blaže, umjereno, teško i kritično bolesne.⁵ Za sve statističke analize koristili su se *PASW Statistics for Windows* (verzija 18.0 SPSS Inc. Chicago, IL, SAD) i *Microsoft Excel* (verzija *Office 2019*, *Microsoft Corporation*, Redmont, WA, SAD).

Rezultati

Demografske i kliničke karakteristike bolesnika liječenih remdesivirom prikazane su u Tablici 1. Srednje vrijeme hospitalizacije bilo je 15 dana (raspon; 1-59 dana), a srednja dob bolesnika 65 godina (raspon; 22-94); muški spol 81% bolesnika, bolesnici su bili većinom stariji od 65 godina i to njih 58,4%. Najčešće kronične bolesti bile su hipertenzija (80; 58,4%), dijabetes (44; 32,1%) i maligne bolesti (14; 10,2%). Ukupno 86 (62,7%) bolesnika pripadaju skupinama teško i kritično bolesnih, a preostali dio bolesnika (51; 37,2%) su bili umjereno bolesni. Obostrana upala pluća bila je prisutna u 131 bolesnika (95; 6%).

Tablica 1. Demografska i klinička obilježja 137 hospitalizirana bolesnika liječenih remdesivirom
Table 1 Demographic and clinical characteristics of 137 hospitalized patients treated with remdesivir

Obilježje/Characteristics	
Dob: median, (raspon) – godine	65 (22-94)
Age: median (range) - years	
Spol-muški, n (%)	111 (81)
Gender - male	
Kronične bolesti, n (%)	
<i>Chronic diseases</i>	
Hipertenzija/Hypertension	80 (58,4)
Dijabetes/Diabetes	44 (32,1)
Hipertenzija i diabetes Hypertension and diabetes	30 (21,9)
Maligne bolesti Malignant diseases	14 (10,2)
Težina bolesti, n (%)	
<i>Disease severity</i>	
Umjerena/Moderate	51 (37,2)
Teška/Severe	47 (34,3)
Kritična/Critical	39 (28,5)
Radiologija/Radiology	
RTG pluća, obostrana upala pluća, n (%)	131 (95,6)
<i>Lung X-Ray, bilateral pneumonia</i>	

Klinički ishodi bolesnika liječenih remdesivirom prikazani su u Tablici 2. Smrtnost je bila značajno veća u skupini teško bolesnih (11/47 bolesnika je umrlo; 23,4%), nego u skupini umjereno bolesnih (3/51 bolesnika je umrlo; 5,9%, $p=0,0287$).

Tablica 2. Smrtnost u bolesnika liječenih remdesivirom

Table 2 Mortality in patients treated with remdesivir

Karakteristike <i>Characteristics</i>	Umrli N (%) <i>Deceased</i>	<i>p</i> -value
Težina bolest <i>Disease severity</i>		
Umjereni/moderate	3/51 (5.9)	0.0287*
Teški/severe	11/47 (23.4)	
Kritični/critical	19/39 (48.7)	0.0003**

* umjereni vs teški **umjereni vs teški/kritični

* moderate vs severe ** moderate vs severe/critical

Rasprava

Sadašnje mogućnosti liječenja COVID-19 možemo podijeliti u dvije skupine: antivirusne lijekove i modifikatore imunološkog sustava.⁸ Remdesivir je prvi antivirusni lijek odobren u liječnju COVID-19 bolesnika.⁹ Početna istraživanja pokazala su visok udio hospitalizacija i smrtnosti, ali uz sadašnje liječenje i cijepljenje, rizici od hospitalizacije, mehaničke ventilacije i smrtnosti značajno su se smanjili.¹⁰ Mortalitet u naših bolesnika je bio 24%, a većina bolesnika pripadala je skupini teško i kritično bolesnih. COVID-19 bolesnici najčešće imaju obostranu upalu pluća (do 76%).¹¹⁻¹³ Većina naših bolesnika, njih 95,6% također je imala obostranu upalu pluća. Postoje kontradiktorna izvješća o dobrobitima remdesivira u COVID-19 bolesnika. S jedne strane, određena randomizirana klinička istraživanja nisu pokazala kliničku korist od primjene remdesivira.¹⁴ Također nedavno, faza 3, randomizirano istraživanje na 857 bolesnika nije pokazalo kliničku korist remdesivira kod bolesnika koji su hospitalizirani unutar sedam dana od pojave simptoma, a bili su respiratorno insuficijentni.¹⁵ Nadalje, solidarno istraživanje SZO koje je kao primarni cilj imalo učinak liječenja na bolničku smrtnost, također je pokazalo da remdesivir nema učinka na ukupnu smrtnost.¹⁶ S druge strane, faza 3, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje - *Adaptive COVID-19 Treatment Trial* (ACTT-1) pokazalo je da je remdesivir bio superiorniji od placeba u skraćivanju vremena oporavka u bolesnika koji su bili hospitalizirani s COVID-19, što više, ovo je istraživanje pokazalo veću korist remdesivira kada se daje ranije, unutar 10 dana od početka simptoma, nego kod onih koji su liječeni kasnije.¹⁷ Retrospektivna studija Mehta pokazala je smanjeni mortalitet u COVID-19 bolesnika liječenih remdesivirom, ako su lijek dobili unutar devet dana od početka simptoma.¹⁸ Jedno je istraživanje pokazalo kraće vrijeme do kliničkog poboljšanja (7, 3 dana) i dobar ishod u više od dvije trećine bolesnika liječenih

remdesivirom, ako su liječeni u ranoj fazi COVID-19.¹⁹

Naše istraživanje ima određene nedostatke jer nije imalo kontrolnu skupinu bolesnika, tako da se nije mogao usporediti ishod bolesnika koji jesu ili nisu liječeni remdesivirom.

Zaključak

Istraživanja i dalje ukazuju na učinkovitost remdesivira i ostalih antivirusnih lijekova, kao i na povezanost remdesivira sa smanjenom smrtnošću u različitim valovima COVID-19, te kraće vrijeme do kliničkog poboljšanja, ukoliko su liječeni u ranoj fazi COVID-19.²⁰ U liječenju COVID-19 bolesnika, možemo reći da ipak najveću korist od antivirusnog lijeka remdesivira u smanjenju smrtnosti imaju bolesnici koji imaju lakši oblik COVID infekcije, te oni koji su liječeni u ranoj fazi bolesti.

Literatura

1. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J* 2021;23:14.
2. de Almeida SMV, Santos Soares JC, Dos Santos KL et al. COVID-19 therapy: What weapons do we bring into battle? *Bioorg Med Chem* 2020;28:115757.
3. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy Immunol* 2020;31:454-470.
4. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2022 May 4. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
5. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed. Datum pristupa. 19.1.2022.
6. Nicola M, O'Neill N, Sohrabi C, Khan M, Agha M, Agha R. Evidence based management guideline for the COVID-19 pandemic - Review article. *Int J Surg* 2020;77:206-216.
7. Brown AJ, Won JJ, Graham RL. et al. Broad spectrum antiviral remdesivir inhibits human endemic and zoonotic deltacoronaviruses with a highly divergent RNA dependent RNA polymerase. *Antiviral Res* 2019;169:104541.
8. Lamontagne F, Agarwal A, Rochweg B. et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3379.
9. Robinson J. Everything you need to know about the... - Google znalac [Internet]. Available from: <https://scholar.google.com/scholar?q=Robinson+J.+E>

- [everything+you+need+to+know+about+the+COVID-19+therapy+trials.+Pharm+J.+2020+.+DOI:+10.1211/PJ.2021.20208126+Datum](#) pristupa:30.1.2023.
10. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> Datum pristupa: 27.1.2023.
 11. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT. et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology* 2020;296:E72–E78.
 12. Vancheri SG, Savietto G, Ballati F. et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol* 2020;30:6161–69.
 13. Sadiq Z, Rana S, Mahfoud Z, Raoof A. Systematic review and meta-analysis of chest radiograph (CXR) findings in COVID-19. *Clin Imaging* 2021;80:229–38.
 14. Wang Y, Zhang D, Du G. et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395:1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Epub 2020 Apr 29. Erratum in: *Lancet* 2020;395:1694.
 15. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ. et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1048-1057.
 16. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021;384:497–511.
 17. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383:1813–26.
 18. Mehta RM, Bansal S, Bysani S, Kalpakam H. A shorter symptom onset to remdesivir treatment (SORT) interval is associated with a lower mortality in moderate-to-severe COVID-19: A real-world analysis. *Int J Infect Dis* 2021;106:71-77.
 19. Terkes V, Lisica K, Marusic M, Verunica N, Tolic A, Morovic M. Remdesivir Treatment in Moderately Ill COVID-19 Patients: A Retrospective Single Center Study. *J Clin Med* 2022;11:5066.
 20. Dobrowolska K, Zarębska-Michaluk D, Brzdęk M. et al.. Retrospective Analysis of the Effectiveness of Remdesivir in COVID-19 Treatment during Periods Dominated by Delta and Omicron SARS-CoV-2 Variants in Clinical Settings. *J Clin Med* 2023;12:2371.