

## Covid-19 Webcast 2020-03-28

### Fighting Global COVID-19 Together: Clinical Experience Sharing and Discussion

*Tiesiogiai transliuojamame seminare dalyvavo gydytojai – ekspertai iš Kinijos, Vokietijos, Jungtinės Karalystės, Italijos, Ispanijos, Prancūzijos. Seminarą vedė akademikas Christopher KM Hui.*

*Pristatymai buvo trumpi, iki 10 minučių trukmės. Todėl pateikta tik pati aktualiausia informacija, naujais šiuo metu turimi duomenys, pasidalinta klinikinė patirtimi (šiuo klausimu daugiausia pasisakė Kinijos gydytojai – ekspertai). Webinarą rėmė AstraZeneca.*

*Pagal klinikinių ekspertų pasisakymus seminario metu toliau pateiktą medžiagą parengė gyd. Justina Kurganaitė.*

#### 1. Kinijos gydytojų – ekspertų pristatymai/paskaitos

Oficiali naujojo koronaviruso sukeltos ligos pradžia – gruodžio 13 d. Nors įtarimų būta jau lapkričio mėn. Liga pasireiškė neįprastais pneumonijos atvejais, su **alveolito** vaizdu KT tyrime, kraujo tyrimuose - leukocitų skaičius normalus arba sumažėjęs, trombocitopenija, neretai padidėję kepenų fermentai ir pablogėjusi inkstų funkcija.

Šiuo metu pasaulyje mirtingumas nuo COVID-19 ligos varijuoja nuo 1,4 iki **8-10** proc., priklausomai nuo regiono (Vokietijos ekspertas pateikė žymiai mažesnį mirtingumo procentą savo šalyje). Bendras vidutinis mirtingumas šiuo metu yra apie 3-4 proc.

Daugiausia sergančių – 50-64 metų amžiaus grupėje, kitas pikas – 65-74 m.

Sunki COVID infekcija – dažniausiai pasitaikančios gretutinės ligos: **AH, širdies ligos, CD**. Taip pat labai gerai pateikta italų eksperto lentelė (žr. Italijos eksperto pasisakymą žemiau).

Stebėjimai rodo, kad, kuomet liga pereina į sunkią ar labai sunkią formą, kuomet jau reikia DPV, bendra prognozė ženkliai pablogėja.

Sunkios COVID-19 infekcijos komplikacijos:

Ūminis respiracinio distreso sindromas, ŪRDS (angl. ARDS).

Ūminis širdies pažeidimas, ypač kai sergama lėtine širdies liga.

Hipoksinė encefalopatija.

Inkstų ūminis pažeidimas.

Kepenų ūminis pažeidimas...

- Situacija Kinijoje

Taktika – ankstyvos izoliacijos strategija: kuo anksčiau diagnozuoti užsikrėtimą, anksti izoliuoti užsikrėtusiuosius, PGR metodu tirti tiek turėjusius kontaktą su užsikrėtusiais, tiek ir neturinčius simptomų. Todėl gana greitai - per 2 savaites, pasiektas susirgimų pikas.

- SARS-CoV-2: ką žinome?

SARS-CoV-2 infekcija „grubiai“ gali būti suskirstyta į **3 stadijas**:

Stadija I: asimptominis inkubacinis laikotarpis su arba be nustatomo viruso (viremija).

Stadija II: nesunkus simptomatinis laikotarpis su nustatomu virusu.

Stadija III: sunki simptomatinė respiracinė stadija su didele viremija +/- citokinų audra ir ūminis plaučių pažeidimas/ŪRDS/terminalinis organų nepakankamumas...

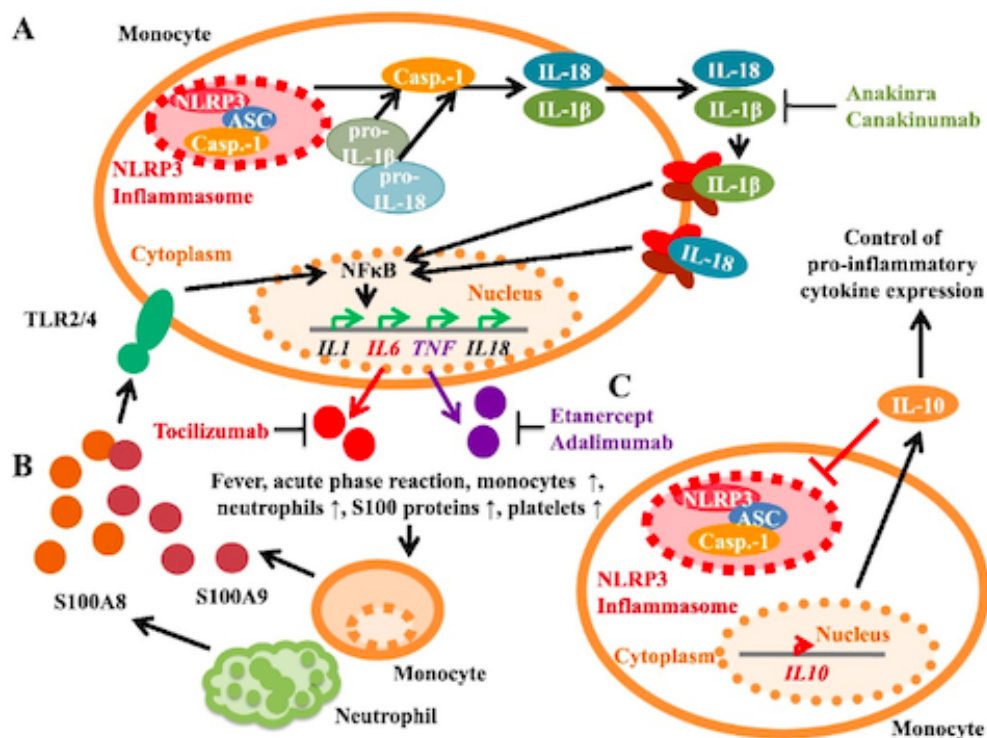
Inkubaciniu laikotarpiu ir esant nesunkiai ligos stadijai, labai svarbios tampa adaptacinės organizmo imuninės sistemos reakcijos, kurių dėka virusas gali būti pašalintas iš organizmo, taip užkertant kelią sunkios ligos išsivystymui.

Tačiau esama individualių genetinių skirtumų tarp atskirų žmonių įgimto ir įgyto imuniteto reakcijų, kas ir lemia skirtingą atsaką į patogenus. Kuomet imuninis atsakas nepakankamas, SARS-CoV-2 virusas lengvai pažeis organus taikinius, t. y. organus, kurie ekspresuoja **ACE2 receptorius** (angiotenziną konvertuojančio fermento 2 receptoriai) – inkstus, žarnyną... Išsiskiria pro-uždegiminiai citokinai (ypač – plaučiuose), veikiant pro-uždegiminiams makrofagams ir granulocitams. Plaučių pažeidimas šiuo metu išlieka pagrindine priežastimi, dėl ko pacientai patenka ir gydomi ITS. Plaučių pažeidimas rodo generalizuotą uždegimą, todėl gydymas turėtų būti maksimalus, slopinant uždegimą (Shi, Y., Wang, Y., Shao, C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell death differ. 2020).

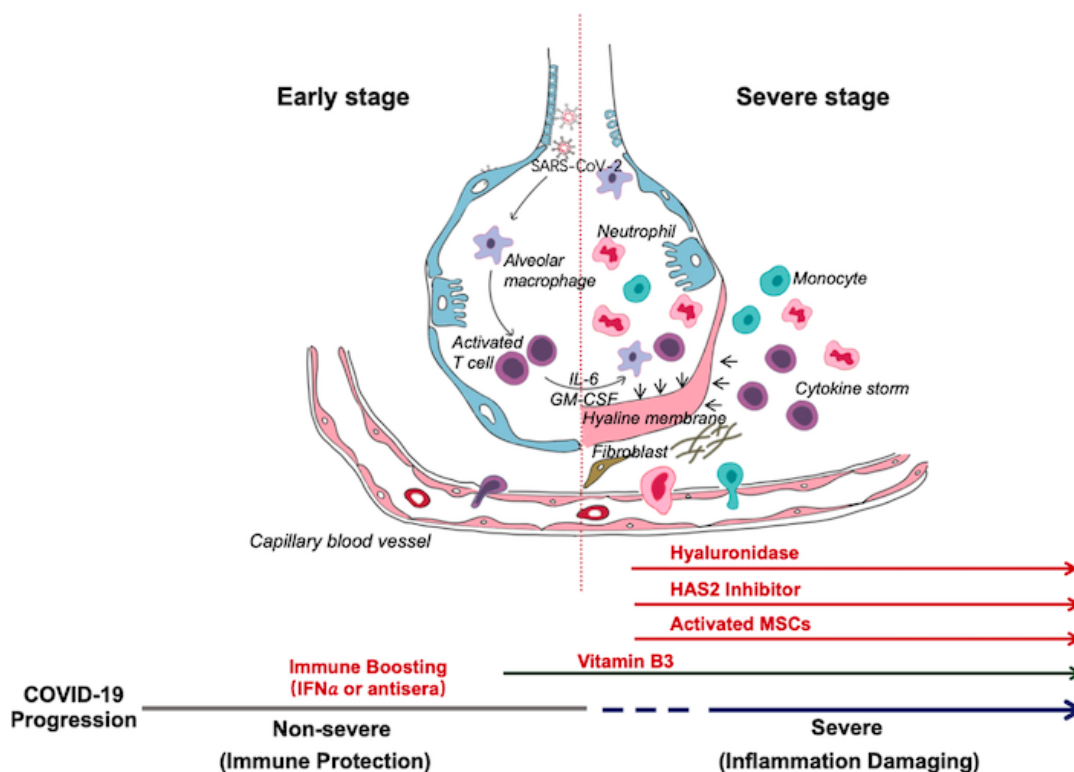
- Ar gali patirtis su citokinų slopinimu gydant kitas ligas padėti identifikuoti potencialius vaistus gydant COVID-19?

Profesorės Helen Lachmann mini paskaita, įsiterpiančią ir papildančią akademiko ir webinar'ą vedusio Christopher KM Hui paskaitą. Profesorė dirba Nacionaliniame amiloidozės centre Londone. Specializacija – amiloidozė, biologinė terapija. Paskaitoje trumpai apžvelgė imunologinius aspektus, aptarė biologinius vaistus (-mabai), kurie, tikimasi, galėtų padėti gydant COVID-19 infekciją.

#### Biologinių vaistų taikiniai:



### SARS-CoV-2: ankstyva stadija vs. sunki, pažengusi stadija:



**Citokinių audra** – grėsmingas ir pažengęs uždegimas, sukeltas uždegiminių citokinių. Požymiai: užsitęsęs, atkaklus karščiavimas, hiperferitinemija, pancitopenija, fibrinolitinė koagulopatija, kuri progresuoja iki terminalinio organų nepakankamumo.

Galvojama, kad **IL-6** gali būti pagrindinis („driving“) citokinas patogenezėje. Nes, tarkime, IL-1 ir taip visada dalyvauja sisteminio uždegimo reakcijose.

Akiratyje – nemažai biologinių vaistų, kurie patvirtinti daugiau negu 1 indikacijai ir kurie blokuoja ne vieną uždegiminį citokiną (ne tik IL-6, kuris irgi dalyvauja ir COVID infekcijos išsivystyme), taigi, galėtų padėti kovojant su citokinų audra.

| Blockade Target        | Potential Drug                                                                             |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| IL-1 / IL-1R           | Anakinra (recombinant IL-1RA), Canakinumab (anti IL-1 $\beta$ mab), rilonacept (IL-1 trap) |
| IL-6                   | Tocilizumab & Sarilumab (mabs against soluble & membrane-bound IL-6R)                      |
| INF $\gamma$           | Emapalumab (mab against INF $\gamma$ )                                                     |
| Janus Kinase inhibitor | Baricitinib                                                                                |

**Anakinra** – IL-1 inhibitorius (rekombinantinis endogeninio IL-1 receptoriaus antagonistas). JAV patvirtintas 2001 m., Europoje – 2002 m.

Patvirtintos indikacijos: RA (su MTX), Stilio liga, CAPS (*Cryopyrin associated autoinflammatory syndrome*). Taip pat – Schnitzler's sindromas, šeiminė Viduržemio jūros karštinė ir kitos retos ligos (yra duomenų, kad Anakinra stabdo krūties vėžio plitimą į kaulus. Nėščioms pelėms, infekuotoms Zika virusu, vaistas sumažino vaisių mirčių ir apsigimimų skaičių).

Vaisto molekulė smulki, pusinis eliminacijos laikas – 4-6 valandos, eliminacija – per inkstus. Vaistas pasirodė gana saugus: anafilaksija – 4 proc., neutropenija – 2 proc. Lyginant su placebo, lengvų pašalinių poveikių dažnis 39 proc. vs 37 proc., sunkių dažnis – 3 vs 2 proc. Gali būti skiriamos gana didelės dozės – nuo 1 iki 10 mg/kg/d.

*Deja, kol kas viskas – tik spekuliacijos, nes turima per mažai duomenų. Aišku ir tai, kad IL-6 nėra vienintelis potencialus gydymo taikiny. Labai tikėtinas gydymo taikiny yra ir IL-1 (geri turimi saugumo duomenys, gerai veikia esant hiper-uždegiminei būklei, trumpo veikimo).*

- Klinikiniai tyrimai ieškant gydymo/vaisto (kinų patirtis)
1. Lopinaviras-ritonaviras (firminis pavadinimas Kaletra, padėjo nuo SARS ir MERS): tačiau šiuo atveju kol kas gerų rezultatų nėra, nepagerino simptomų trukmės, nesumažino viruso plitimo, lyginant su placebo.
  2. Dar neišspausdinti rezultatai, nes dar vyksta klinikinis tyrimas: **chlorokvinas** – 500 mg x 2 k./d., 10 dienų. Toleravo gerai, normali plazmos koncentracija. Sutrumpėjo laikas iki momento, kai nebuvo nustatoma viruso RNR, sumažėjo karščiavimas. Kai kuriems kartu su chlorokvinu skyrė ir azitromicino. Tačiau dėl pastarojo nuomonės išsiskiria. Tiesiogiai neturėtų sukelti jokio palankaus poveikio, nes infekcija virusinė, tačiau yra svarstymų, kad galbūt užkerta kelią galimai antrinei bakterinei infekcijai, ar galbūt galėtų dayvauti kažkurioje patogenetinėje ligos fazėje (vokiečių ekspertas azitromiciną vertina labai skeptiškai).
  3. Plazma („Convalescent plasma“): pacientui skirta vienkartinai, dozė - 200 ml. Rezultatai neblogi: sumažėjo CRP, atsistatė leukocitų ir limfocitų skaičius, pagerėjo kepenų fermentai.

4. Vandenilio – deguonies dujų mišinys („Hydrogen-oxygen mixed gas“): sumažina kvėpavimo takų pasipreišinimą, todėl galėtų būti naudinga visiems, gydomiems stacionare.

- Strategija, užkertant kelią lengvos COVID-19 infekcijos virsmui į sunkią ligos formą

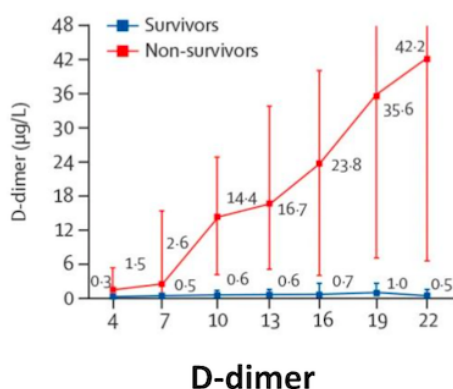
Šiuo metu sunkios COVID-19 infekcijos gydymas iš esmės yra tik simptominis ir palaikomasis. Todėl norima rasti indikatorių/žymenį, rodantį ligos progresą ir tokiu būdu nustatyti laiką, kada jau reikia pradėti deguonies terapiją, DPV, EKMO, kada pradėti skirti GKK, antikoagulantus, biologinius vaistus ir t.t.

Tokie indikatoriai galėtų būti:

**D-dimerai**, limfocitai, **IL-6 (tačiau žinoma, kad ir kiti IL yra labai svarbūs patogenezėje, pvz., IL-1, kuris yra vaisto Anakinra taikiny)**, feritinas, troponinas, LDH, nes pastebėta, kad jie susiję su blogesne ligos prognoze.

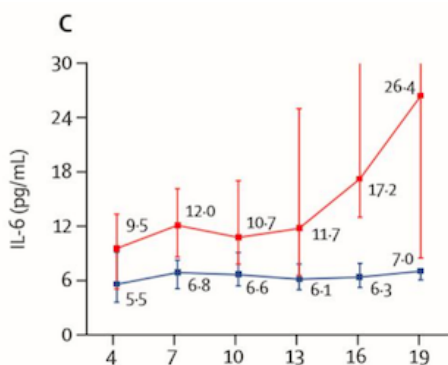
- **D-dimerai, LDH ir antikoaguliacija COVID-19 infekcijos metu**

Naujausi tyrimai rodo, kad organų nepakankamumas ir koaguliacijos sutrikimas, imtinai iki DIK išsivystymo (padidėjusi LDH koncentracija, padidėjusi D-dimerų koncentracija) tiesiogiai susiję su ŪRDS išsivystymu ir mirtimi. Manoma, kad pats koronavirusas aktyvuoja krešėjimo kaskadą, sukeldamas hiperkoaguliaciją. Tačiau tyrimai kol kas neparėmė antikoagulantų skyrimo naudos, gydant COVID-19 (Zhou, Fei, et al. *Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. The Lancet, 2020*; Wu, Chaomin, et al. *Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA internal medicine, 2020*).



- **COVID-19 infekcija ir biologiniai vaistai**

Yra įrodymų, kad daliai pacientų su sunkia COVID-19 infekcija vystosi „citokinių audros“ sindromas (žr. informaciją aukščiau). Interleukinas-6 (IL-6) gali būti tokio sindromo indikatorius ir biologinių vaistų taikiny. Grafikas – kitame puslapyje.



## IL-6



**Tocilizumabas (RoActemra) yra IL-6 antagonistas.** Šiuo metu vyksta nemažai klinikinių tyrimų su tocilizumabu.

### - COVID-19 infekcija ir GKK

Stiprių ir vienareikšmių įrodymų GKK skyrimui šiuo metu nėra. Nebent nedidelės dozės, trumpą laiką arba yra kitų indikacijų GKK skyrimui.

- Deguonies terapija ir COVID 19 gydymas, esant lėtinėms kvėpavimo takų ligoms

Didelis akcentas – gulėjimas kniūbščiomis, ant pilvo („**prone position**“), kuo ilgesnį laiką (padeda dėl esančio kapiliarito ir alveolito). Pritarė vokiečių lektorius – esmė patofiziologijoje – kapiliaritas, padidėjęs kapiliarų pralaidumas, ir dėl to besivystanti plaučių edema. Todėl tokia padėtis turi būti taikoma nuo pat COVID ligos pradžios.

Sergantiems LOPL, COVID-19 infekcijos simptomai gali būti atipiniai, išreikštas ne karščiavimas, o nuovargis, krūtinės sunkumas, virškinamojo trakto simptomai. Sergantiems astma ar LOPL griežtai rekomenduojama **nenutraukti** inhaliuojamųjų, įskaitant su GKK, vaistų vartojimo.

Apibendrinant - ŪRDS atveju būtina pradėti DPV. O apskritai labai svarbi yra ankstyva deguonies terapija.

### 2. Vokietijos patirtis (gydytojo eksperto prof. Tobias Welte labai gerai sudėti akcentai).

Šiuo metu – apie 50 tūkst. infekuotų. Mirtingumas - apie 0,4-0,5 proc. (tik). Tiesa, per 3 pastarąsias savaites labai padaugėjo sergančiųjų, bet augimas ne eksponentinis, o linijinis.

Pasak profesoriaus, didelio mirtingumo priežastys pietų Europoje galėtų būti: 1) Italija, Ispanija nepastebėjo, kad viruso pradžia yra gruodžio-sausio mėn., susigriebta tik po 4-6 sav. Med. personalas nieko nežinojo apie virusą, todėl daug užsikrėtusiųjų. Vokietija tuo tarpu tyrė visus, todėl daug ištirtų ir daug nustatyta infekuotųjų. Užtat skaičiai artimi realybei, kitaip negu Italijoje ir Ispanijoje, kur iki šiol nežinomas tikslus infekuotųjų skaičius; 2) 2-3 sav. vokiečiai ruošėsi epidemijai: personalo mokymas, ligoninių ruošimas, t.t. Tikslas toliau – kuo daugiau ištirti, kad epidemijai einant į pabaigą, būtų išaiškinti likusieji infekuotieji. Tirti ir dėl antikūnių titro. Pasak profesoriaus, dar reikia nustatyti antikūnių titrą, kuris rodo susidariusį imunitetą.

Profesorius skeptiškai vertina azitromicino skyrimą COVID gydymui: ligos pradžios esmė – limfocitinė reakcija (Th/Th1 limfocitai helperiai), tik vėliau pereinama į neutrofilinę - granulocitinę fazę, todėl a/b netikslingi.

Jo nuomone, šiuo metu yra testuojami vaistai, kurie skiriami jau vėlesnėse ligos stadijose, tačiau reikia vaisto, kurį būtų galima skirti ankstyvose stadijose, norint sustabdyti ligos progresavimą.

### 3. Ispanijos patirtis (dr. Luis Perez de Llano, dr. Carlos Almonacid)

Mirtingumas siekia 6 proc. (Madride greičiausiai didesnis, ten situacija blogiausia šalyje). Kaip supratau, PGR tyrimą atlieka tik sunkiai sergantiems.

Turi daug sunkių ligonių. Daug infekuotųjų. Pažymėjo, kad praktikoje lopinaviras-ritonaviras nepadėjo.

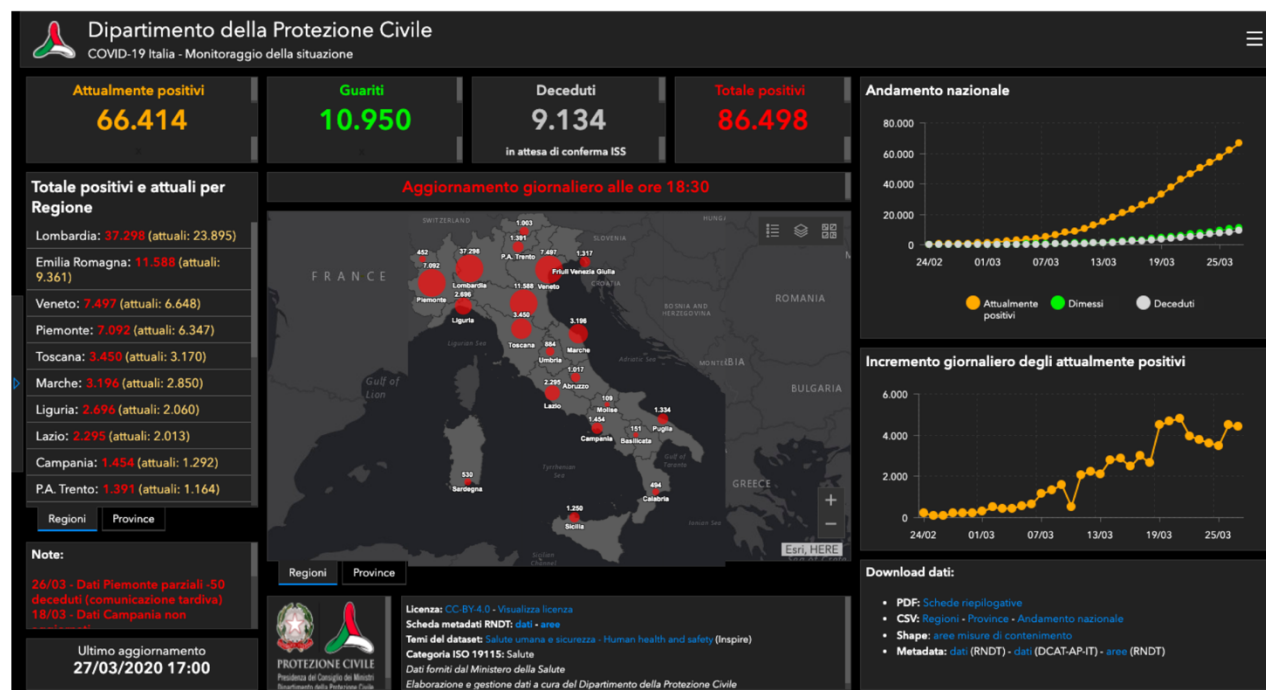
### 4. Prancūzijos patirtis

Labai daug statistikos pateikė, bet esminės ir naudingos informacijos – mažai ☺

Pasak gydytojo dr. Guillaume Ranchon, yra apie 33 tūkst. ištirtų asmenų, apie 50 proc. (15 tūkst.) hospitalizuoti.

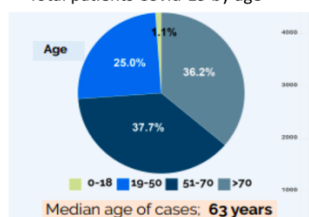
### 5. Italijos patirtis (prof. Pierachille Santus)

Liūdna statistika – grafikuose.

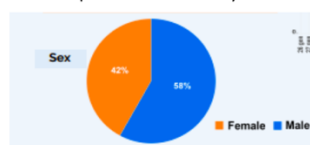




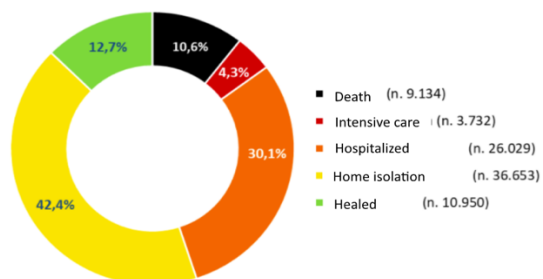
Total patients Covid-19 by age



Total patients Covid-19 by sex



Total patients distributed by healthcare setting



GIMBE

Table 1. Most common comorbidities observed in COVID-19 positive deceased patients

| Diseases                          | N   | %    |
|-----------------------------------|-----|------|
| Ischemic heart disease            | 249 | 27.8 |
| Atrial Fibrillation               | 213 | 23.7 |
| Heart failure                     | 153 | 17.1 |
| Stroke                            | 101 | 11.3 |
| Hypertension                      | 655 | 73.0 |
| Diabetes                          | 281 | 31.3 |
| Dementia                          | 130 | 14.5 |
| COPD                              | 150 | 16.7 |
| Active cancer in the past 5 years | 155 | 17.3 |
| Chronic liver disease             | 37  | 4.1  |
| Chronic renal failure             | 199 | 22.2 |
| <b>Number of comorbidities</b>    |     |      |
| 0 comorbidities                   | 15  | 2.1  |
| 1 comorbidity                     | 151 | 21.3 |
| 2 comorbidities                   | 184 | 25.9 |
| 3 comorbidities and over          | 360 | 50.7 |

Source: Istituto Superiore di Sanità (ISS), GIMBE March 27 2020