

Health-care workers and patient focused proposal for anti-epidemic management during the COVID-19 epidemics in Slovakia

Návrh protiepidemického postupu cieleného na zdravotníkov a pacientov pri epidémii COVID-19 na Slovensku

Hatala R

Klinika kardiológie a angiológie Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb a. s. a Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, Slovenská republika

Hatala R. **Health-care workers and patient focused proposal for anti-epidemic management during the COVID-19 epidemics in Slovakia.** Cardiology Lett 2020;29(2):73–77

Abstract. The aim of the presented proposal is to counteract the dramatic spread of the COVID-19 disease and to target reduction of its high case fatality rate by risk stratification during the early phases of the disease. Two key factors have contributed to the catastrophic extent of the disease in several countries:

- Most of the known COVID-19 hotspots were locally preceded by massive gatherings of up to several hundred-thousand people (sporting events, religious pilgrimages etc.).
- Widespread, mostly subclinical infection of health care workers (HCW) in the hospitals of the hotspot regions enabled a crucial dramatic virus transmission to elderly population.

Replication of the former factor for virus spread is actually stopped by measures preventing people from assembling. However, HCW represent at least 11% of the total infected population and they still suffer from suboptimal availability of protective gear. The following targeted steps are proposed:

1. Continuous periodic PCR “pooled testing” of at least all frontline and hospital based HCW (optimally all HCW) at 7-day intervals and strict immediate quarantine of all SARS-CoV-2 positive persons.
2. Early targeted clinical examination of all symptomatic COVID-19 patients together with assessment of the several biomarkers (mainly parameters of inflammation, thrombophilia, and organ damage – heart and liver) aiming at early risk stratification.

Thus, this proposal represents a complementary sustainable strategy to general anti-epidemic measures it could be of help to achieve 3 crucial goals: 1. To minimize virus spread in and from health-care facilities; 2. To protect HCW; 3. To identify COVID-19 patients at high risk for adverse, frequently lethal, outcome. Tab. 1, Ref. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: COVID-19 – testing – prognosis – biomarkers

Hatala R. **Návrh protiepidemického postupu cieleného na zdravotníkov a pacientov pri epidémii COVID-19 na Slovensku.** Cardiology Lett 2020;29(2):73–77

Abstrakt. Cieľom predkladaného návrhu je prispieť k zabráneniu dramatického šírenia ochorenia COVID-19 a súčasne dosiahnuť zníženie smrtnosti tohto ochorenia. Pre katastrofické rozšírenia ochorenia v niektorých ohniskách nákazy boli významné dva faktory:

- mimoriadne rozsiahle zhromaždenia ľudí v rozsahu desiatok až stoviek tisíc osôb
- vysoký stupeň premorenia zdravotníckych pracovníkov, najmä v nemocniciach a zariadeniach dlhodobej starostlivosti.

Vďaka dôsledným reštrikciám vo verejnom živote sme eliminovali hromadné stretnutia veľkého počtu osôb. Zdravotnícki pracovníci sú však naďalej vystavení vysokému riziku infekcie a tvoria najmenej 11 % celej infikovanej populácie, pričom smrtnosť ochorenia u nich nie je známa. Navrhované opatrenia pozostávajú z dvoch hlavných krokov:

1. Potreba kontinuálneho „združeného testovania“ (tzv. *pooled testing*) všetkých zdravotníckych pracovníkov v 7-dňových intervaloch a dôsledná včasná karanténizácia prípadne detegovaných pozitívnych osôb.
2. Včasné ciele klinické vyšetrenie symptomatických osôb s COVID-19 spolu s vyšetrením viacerých biomarkerov prediktívnych pre nepriaznivý, potenciálne fatálny priebeh. V prípade patologických hodnôt týchto parametrov hospitalizovať pacientov s úvahou podpornej imunoterapie a prevencie tromboembolizmu, respektíve podávania nových liečiv.

Predkladaný návrh môže byť komplementárne nápomocný pri dosahovaní troch hlavných cieľov: 1. Minimalizovať šírenie vírusu 2. Chrániť zdravotníckych pracovníkov 3. Identifikovať symptomatických pacientov s vysoko rizikovým profilom s cieľom ich včasnej hospitalizácie a podpornej liečby, respektíve aplikácie nových liekov. Tab. 1, Lit. 17, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: COVID-19 – testovanie – prognóza – biomarkery

Úvod a stručná analýza vývoja pandémie COVID-19

Pandémia vírusového ochorenia COVID-19 stavia zdravotnícke systémy všetkých štátov sveta pred doposiaľ nepredstaviteľnú úlohu: zabrániť jej dramatickému šíreniu a súčasne dosiahnuť zníženie smrtnosti tohto ochorenia.

V súčasných dňoch majú protiepidemické opatrenia rozhodujúci význam, pretože medicína nemá k dispozícii ani kauzálnu liečbu, ani kauzálnu prevenciu v podobe vakcíny pre toto ochorenie. Skúsenosti z krajín s obrovským rozšírením COVID-19 (predovšetkým Čína, Taliansko, Španielsko a USA) spolu so skúsenosťami s epidémiami SARS-CoV-1 a MERS spred viacerých rokov poukazujú na niektoré významné kauzálne súvislosti, pričom ovplyvnenie niektorých z nich bolo doposiaľ realizované len vo veľmi obmedzenej miere. Ide predovšetkým o nasledovné faktory:

1. Vďaka dôsledným reštrikciám vo verejnom živote (zákaz zhromažďovania) sme eliminovali hromadné stretnutia veľkého počtu osôb. Vzniku najväčších známych ohnísk COVID-19 totiž predchádzali mimoriadne rozsiahle zhromaždenia ľudí v rozsahu až niekoľko sto tisíc (trhoviisko Wuhan – december 2019, február – marec 2020 futbalový zápas na štadióne San Siro v Miláne, manifestácie – Madrid, Barcelona, Bilbao, náboženské zhromaždenie v meste Mulhouse, futbalový zápas s tisícami talianskych fanúšikov vo francúzskom Lyone a anglickom Liverpoole, karneval – Heinsberg, SRN, šiiitske púte do Qom v Iráne, NHL hokejové zápasy do marca v Severnej Amerike a iné). Táto koncentrácia ľudí, potenciovaná krikom a spevom ako faktormi zvýšenej kvapôčkovej transmisie vírusu, vytvorila mimoriadne priaznivé podmienky pre simultánnu hromadnú nákazu veľkého počtu osôb v priebehu niekoľko málo hodín. **Replikácia tohto nebezpečného faktora však aktuálne vo väčšine krajín nehrozí pri striktných opatreniach obmedzujúcich mobilitu a zhromažďovanie.**

2. **Stále viac sa ukazuje, že významným faktorom exponenciálneho rozšírenia nákazy, najmä na populáciu seniorov so závažnými komorbiditami sprevádzanými zníženou imunitou (rakovina, diabetes, kardiovaskulárne ochorenia, chronické pľúcne ochorenia) bol vysoký stupeň premorenia zdravotníckych pracovníkov v nemocniciach v uvedených regiónoch** (Bergamo, Madrid, Strasbourg, New York). Ak vychádzame z 20 % výskytu symptomatických SARS-CoV-2 pozitívnych zdravotníkov, je potrebné rátať s pozitivitou niekoľkonásobne väčšieho počtu asymptomatických, respektíve presymptomatických zamestnancov nemocníc (1). Prakticky to znamenalo nákazu takmer u všetkých zdravotníkov týchto zariadení. Tento mechanizmus veľmi dobre vysvetľuje vysoký stupeň nákazy pacientov vo veku nad 60 rokov, ktorých stav si nezriedka z dôvodu iných diagnóz vyžadoval kontakt so zdravotníkmi, ktorí boli subklinickými prenášačmi SARS-CoV-2. Zdravotníci patria k osobitne rizikovej skupine: Americké *Centrum pre sledovanie chorôb* (CDC) odhaduje, že zdravotníci tvoria > 11 % všetkých ochorení COVID-19 v populácii, pričom 73 % sú ženy s mediánom veku 42 rokov (!) (2). Ich ochrana bola doposiaľ všade na svete nedostatočná (vrátane SR a snád s výnimkou Nemecka), a to napriek tomu, že by mala predstavovať životne dôležitý záujem každého štátu.

Stratifikácia rizika a priebeh ochorenia u chorých s COVID-19

Rýchlo sa zhromažďujúce údaje o klinickom priebehu ochorenia COVID-19 poukazujú na to, že ťažké formy ochorenia prebiehajú typicky v troch fázach. Okrem poslednej zotavovacej fázy má ochorenie dve klinicky kľúčové štádiá (3):

- iníciaľná fáza virémie, t. j. napadnutia organizmu vírusom, ktorá je charakterizovaná „štandardnou“ imunitnou odpoveďou s horúčkou a symptómami ochorenia dolných dýchacích ciest
- u niektorých chorých následne v priemere po ôsmich dňoch nasleduje fáza pneumónie, ktorá môže byť komplikovaná superponovanou fázou (4) mohutnej imunitnej odpovede s hyperzápalovou reakciou lokalizovanou najmä v pľúcnych alveoloch (syndróm akútnej respiračnej tiesne ARDS = *acute respiratory distress syndrome*) a trombofiliu v rámci tzv. cytokínovej búrky. To vedie k vzniku intra-alveolárneho exsudátu, ktorý bráni výmene plynov na membráne alveolárneho epitelu a vedie k fulminantnému priebehu ochorenia so vznikom ireverzibilnej letálnej hypoxémie. Aplikácia podporného dýchania ventilátormi v tejto kritickej fáze už nezabráni vysokej 25 – 60 % smrtnosti týchto chorých. Tento patomechanizmus má mnoho spoločných vlastností s tzv. sekundárnou hemofagocytárnou lymfocytózou (sHLH). V minulosti bol navrhnutý skórovací systém, určený na stratifikáciu rizika sHLH (5, 6). Ukazuje sa, že niektoré parametre použité pri skórovaní by mohli byť vhodné aj pre rizikovú stratifikáciu chorých s COVID-19 (6).

Vzniká preto otázka, či je možné v začiatkových fázach ochorenia identifikovať pacientov s vysokým rizikom letálneho priebehu ochorenia so spoluúčasťou mechanizmov podobných cytokínovej búrke. Analýza širokého spektra biomarkerov, ktoré boli u pacientov s COVID-19 vyšetřované, pripúšťa hypotézu, že vybrané biomarkery majú skutočne prediktívnu hodnotu pre prognózu ochorenia (tabuľka 1). Pacienti s letálnym priebehom ochorenia sa už v začiatkových štádiách odlišovali od chorých s benígnou prognózou, najmä v týchto parametroch:

- klinické parametre (horúčka, hepatomegália, splenomegália, pleurálny exsudát),
- krvný obraz s prejavmi lymfopénie, respektíve zníženého počtu iných bunkových línií (trombocyty a iné),
- všeobecné parametre zápalu (CRP, prokalcitonín),
- hemokoagulačné parametre (D-dimér, protrombín, fibrinogén),
- hladina interleukínu IL-6,
- parametre myokardiálneho poškodenia (troponíny, NTproBNP),
- parametre hepatálneho poškodenia (LDH a hepatálne transaminázy),
- parametre hemofagocytózy (hladina feritínu v sére).

Osobitnú pozornosť si z kardiologického pohľadu zaslúžia najmä biomarkery myokardiálneho poškodenia. Doterajšie pozorovania ukazujú, že až 20 – 50 % pacientov s pneumopatiou COVID-19 má signifikantne zvýšené hladiny myokardiálnych biomarkerov, najmä troponínov a natriuretických peptidov. Zvýšenie biomarkerov treba v tomto kontexte považovať za nešpecifickú odpoveď, ktorá koreluje najmä so závažnosťou

Tabuľka 1 Vybrané prediktívne parametre rizika ARDS a rizika fatálneho ARDS u pacientov s ochorením COVID-19 (bivariačná Coxova regresia). Upravené podľa (8)

Parameter	Pomer rizika vzniku ARDS	Pomer rizika úmrtia pri ARDS
Vek (≥ 65 vs. < 65 rokov)	3,26	6,17
Horúčka ≥ 39 °C vs. < 39 °C	1,77	0,41
Neutrofily ($10^9/\text{ml}$)	1,14	ns
Lymfocyty ($10^9/\text{ml}$)	0,37	ns
CD3 T-lymfocyty (100/ml)	0,83	ns
CD4 T-lymfocyty (100/ml)	0,74	ns
Celkový bilirubín (17 $\mu\text{mol/l}$)	1,05	1,07
Albumín (10 g/l)	0,49	0,19
Globulín (10 g/l)	2,32	ns
Urea (1 mmol/l)	1,13	1,13
LDH (100 U/l)	1,61	1,3
Alfa-HBDH (100 U/l)	1,74	1,34
IL-6 (1 pg/l)	ns	1,03
Feritín v sére (≥ 300 vs. < 300 ng/ml)	3,53	ns
PT (1 s)	1,56	ns
D-dimér ($\mu\text{g/ml}$)	1,03	1,02

Pomer rizika pri prítomnosti daného parametra oproti riziku pri absencii parametra (napríklad pacient starší ≥ 65 rokov má 3,26krát vyššie riziko vzniku ARDS ako pacient < 65 -ročný v prípade, že ochorenie na COVID-19. Zaujímavé je zistenie, že horúčka ≥ 39 °C je prediktorom vzniku ARDS, no medzi pacientmi s ARDS je už prediktorom prežitia infekcie (v porovnaní s tými, ktorí majú ARDS s nižšou alebo žiadnou horúčkou).

Pomerne číslo > 1 znamená zvýšenie rizika, < 1 zníženie rizika. Pri laboratórnych parametroch sa pomer rizika vzťahuje na každú uvedenú jednotku.

α -HBDH – α -hydroxybutyric dehydrogenáza; ARDS – Acute Respiratory Distress Syndrome (syndróm akútnej respiračnej tiesne); LDH – laktát dehydrogenáza; IL – interleukín; PT protrombínový čas; ns – nesignifikantný, t. j. parameter nie je štatisticky významne prediktívny pre ARDS/pre úmrtie na hladine $< 0,02$

pulmonálneho postihnutia a prognózou pacienta (7, 8). Zvýšené hladiny troponínov sú podmienené najmä generalizovanou tkanivovou hypoxiou postihujúcou vo významnej miere aj myokard mechanizmom zodpovedajúcim infarktu myokardu typu 2 (t. j. nerovnováhou medzi potrebou a ponukou kyslíka bez prítomnosti koronárnej obštrukcie) a v menšej miere priamo myokarditídou. Shi et al. (9) potvrdili významnú prognostickú hodnotu zvýšených hladín troponínu pre nepriaznivý priebeh ochorenia už pri prijatí do nemocnice: stav pacientov s myokardiálnym poškodením si vyžiadaval významne častejšie neinvazívnu ventiláciu (46 % vs. 4 %), invazívne mechanickú ventiláciu (22 % vs. 4 %), no najmä mali títo chorí viac ako jedenásťnásobne zvýšené riziko úmrtia (51 % vs. 4,5 %; všetko $P < 0,001$).

Takíto pacienti síce formálne môžu spĺňať biochemické kritériá pre diagnózu non-STEMI, respektíve srdcového zlyhávania, nevyžadujú však v drvivšej väčšine prípadov revaskularizačnú intervenciu (10). O tejto je potrebné uvažovať jedine pri sprievodnej jasnej symptomatológii IM (EKG

zmeny, **typická** angína pectoris). U pacientov s vysokými hladinami BNP/NT-proBNP sa síce nepotvrdili zvýšené komorové plniace tlaky, no mali podstatne horšiu prognózu *quad vitam* (10, 11, 12). Z uvedeného je zrejme, že biomarkery poškodenia myokardu sú významným indikátorom potenciálne fatálneho priebehu ochorenia COVID-19, a to nezriedka už od včasných fáz ochorenia a sú užitočné pri stratifikácii chorých s COVID-19.

Ťažký priebeh ochorenia COVID-19 sa často spája s protrombogénnou diseminovanou intravaskulárnou koagulopatiou s vysokým rizikom venózneho tromboembolizmu, ktoré signalizuje vysoká hladina D-diméru. Dôsledne použitie profylaxie tromboembolizmu, najmä nízkomolekulárnymi heparínmi sa spája so zlepšenou prognózou (13).

Návrh komplementárnych skupinovo cieľených opatrení na manažment COVID-19 epidémie

Uvedené skutočnosti dovoľujú uvažovať o nasledovnom modeli cieľených protiepidemických opatrení:

1. Potreba kontinuálneho „združeného testovania“ (tzv. *pooled testing*) všetkých ústavných zdravotníckych pracovníkov v 7-dňových intervaloch a dôsledná včasná karanténizácia prípadne detegovaných pozitívnych osôb. Ústavných zdravotníckych pracovníkov je v SR asi 55 000, čo by znamenalo testovať (RT-PCRT test) denne do 1 000 zdravotníkov v združených testoch s 10 vzorkami v jednom teste. Toto opatrenie by významne prispelo k bezpečnosti a dostupnosti poskytovania potrebnej zdravotnej starostlivosti aj mimo tej, ktorá bude potrebná pre ochorenia COVID-19.
2. V súčasnosti (21. 4. 2020) sa na základe usmernenia Ústredného krízového štábu budú preferenčne testovať pracovníci sociálnych zariadení pre dlhodobu chorých a nevládných. Tých môže byť v SR až 40 000. Je zrejme, že vzhľadom k nedostatočným testovacím kapacitám bude potrebné periodické „plošné“ testovanie zdravotníkov limitovať, a to až do saturácie svetového trhu testovacími súpravami. Združené testovanie (dovoľujúce testovať v jednej zmiešanej vzorke dokonca až 32 – 64 individuálnych vzoriek) predstavuje pre túto situáciu prijateľné riešenie (14, 15, 16). V súčasnosti sa však slubne vyvíjajú aj rýchlotesty na úplne iných princípoch ako rt-PCR. Jednou z takýchto revolučných technológií by mohol byť tzv. molekulárny radar pracujúci na báze terahertzovej spektroskopie. Využitie tejto metódy môže mať kapacitu vyšetriť až 2 000 osôb na jednom analyzáte.
3. Včasné cieľené klinické vyšetrenie symptomatických osôb s COVID-19 spolu s vyšetrením vyššie uvedených biomarkerov jedným odberom venózne krvi. V prípade pozitivity týchto parametrov, ktoré možno kvantifikovať

tzv. histiocytárnym skóre včasne hospitalizovať pacientov s cieľom intenzívnej podpornej terapie, vrátane včasnej oxygenoterapie s cieľom predchádzať potenciálne letálnej cytokínovej búrke s fulminantným priebehom aj použitím glukokortikoidov (7). Interaktívny skórovací systém je k dispozícii na webovej stránke <http://saintantoine.aphp.fr/score/>

Včasná diagnostika vysokého rizika ARDS pri COVID-19 môže byť užitočná pre ventilačný manažment pacienta. Najnovšie skúsenosti z Talianska a USA totiž spochybňujú benefit agresívnej ventilačnej liečby, ktorá by mala byť nahradená včasnejšou „subtilnejšou“ respiračnou podporou (17). Tieto postupy môžu byť osobitne prínosné pre vysoko rizikóvu časť populácie (seniori s komorbiditami).

Záver

Navrhovaný cieľený prístup k protiepidemickému manažmentu môže byť nápomocný na dosiahnutie troch kľúčových cieľov v čase pandémie COVID-19:

- Minimalizovať riziko šírenia vírusu medzi zdravotníckymi pracovníkmi a tým zabrániť jeho prenosu na neinfikovaných pacientov, ktorí vyžadujú akúkoľvek zdravotnú starostlivosť.
- Chrániť zdravotníckych pracovníkov, ktorí sú najviac decimovanou populáciou ochorením COVID-19 vo všetkých ohniskách nákazy.
- Identifikovať vulnerabilných pacientov s vysokým rizikom nepriaznivého, často letálneho priebehu ochorenia COVID-19 už v jeho včasných fázach klinického prejavu.

Domnievam sa, že uvedený návrh predstavuje racionálny komplementárny prístup nad rámec hygienických opatrení (rúška, hygiena rúk), sociálnej izolácie a znižovania mobility obyvateľstva. Má potenciál zmierniť súčasnú epidemickú situáciu bez potreby dramatickej pokračujúcej paralýzy hospodárskeho a spoločenského života, pričom v podmienkach SR je realizovateľný a udržateľný aj v strednodobom horizonte.

Literatúra

1. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? Lancet. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9
2. <https://khn.org/news/true-toll-of-covid-19-on-u-s-health-care-workers-unknown/>
3. Lin L, Lu L, Cao W, et al. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia, *Emerging Microbes & Infections* 2020;9:1:727–732, DOI: 10.1080/22221751.2020.1746199
4. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.1585

5. Fardet L, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2613-2620. doi: 10.1002/art.38690
6. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
7. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-
8. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Mar 13. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994
9. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950
10. Troponin and BNP Use in COVID-19 ACC Magazine. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>
11. Chapman, et al. High-sensitivity cardiac troponin can be an ally in the fight against COVID-19. *Circulation* 2020 pre-print 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008
12. Han H, Xie L, Liu R, et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25809.
13. Kollias A, Kyriakoulis KG. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action- *Br J Haematol.* 2020 Apr 18. doi: 10.1111/bjh.16727.
14. <http://med.stanford.edu/news/all-news/2020/04/testing-pooled-samples-to-track-early-spread-of-virus.html>
15. <https://aktuelles.uni-frankfurt.de/englisch/pool-testing-of-sars-cov-02-samples-increases-worldwide-test-capacities-many-times-over/>
16. Yelin I, Aharony N, Tamar ES, et al. Evaluation of COVID-19 RT-qPCR test in multi-sample pools. *MedRxiv preprint DOI* <https://doi.org/10.1101/2020.03.26.20039438>
17. Gattinoni L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? (2020) *Intensive Care Medicine*; DOI: 10.1007/s00134-020-06033-2.)