

Lek. Konrad Lewandowski

Streszczenie w języku polskim:

„Wpływ objawów brzusznych na przebieg kliniczny zakażenia wirusem SARS-CoV-2”.

Cel pracy:

Głównym celem badania było określenie częstości występowanie objawów brzusznych (definiowanych jako występowanie bólu brzucha, biegunki, nudności, wymiotów oraz braku apetytu) pośród pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19. Zbadano wpływ objawów z przewodu pokarmowego na przebieg COVID-19 z uwzględnieniem czasu ich wystąpienia oraz ich ewentualny związek z lekami stosowanymi w leczeniu SARS-CoV-2.

Pacjenci i metody:

Jest to jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kliniczne, do którego włączono 441 pacjentów w wieku 18 lat i starszych z potwierdzonym zakażeniem SARS-CoV-2, hospitalizowanych w okresie od 15 marca do 15 czerwca 2020 r. w Centralnym Szpitalu Klinicznym Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie. Rozpoznanie zostało postawione na podstawie ówczesnie obowiązującego standardu tj. pozytywnego wyniku testu odwrotnej transkryptazy reakcji łańcuchowej polimerazy (geny docelowe: RdRp, E i N) dla SARS-CoV-2 w wymazach z nosogardzieli.

Wyniki:

Występowanie objawów brzusznych (GI) stwierdzono u 255 (57,8%) pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia SARS-CoV-2. Objawy GI definiowano jako występowanie bólu brzucha, biegunki, nudności, wymiotów oraz braku apetytu. Najczęstszym objawem był brak apetytu, który odnotowano w 124 (48,6%) przypadkach. Inne objawy żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka zaobserwowano u 109 (42,7%), ból brzucha u 95 (37,3%), wymioty u 37 (14,5%) i nudności u 32 (12,5%) pacjentów.

Rozkład płci był podobny w obu grupach tj. 49,4% kobiet w grupie z objawami z przewodu pokarmowego (grupa badawcza) vs 48,4% w grupie bez objawów z przewodu pokarmowego (grupa kontrolna); $p=0,083$. Pacjenci z objawami GI byli znacząco starsi, tj. 68,44 lat vs 64,45 lat w grupie kontrolnej; $p=0,02$ i posiadali istotnie więcej chorób współistniejących 91,0% vs 82,3%; $p=0,007$.

Kohortę podzielono na dwie grupy: 142 (32,2%) pacjentów, u których objawy GI wystąpiły przed przyjęciem do szpitala oraz 113 (25,62%) pacjentów, u których wystąpiły podczas hospitalizacji.

W grupie 142 pacjentów (32,2%), u których objawy GI wystąpiły przed przyjęciem do szpitala w porównaniu z pacjentami bez objawów GI, zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie długości pobytu (LOS), tj. 15 dni vs. 17 dni; $p=0,04$; zmniejszenie częstości pobytów na Oddziale Intensywnej Terapii (ICU) tj. 16,9% vs 26,8%; $p=0,02$ i mniejsze ryzyko konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej 14,1% vs 23,4%; $p=0,02$. Nie stwierdzono istotności statystycznej w zakresie śmiertelności w grupie pacjentów z objawami GI przed przyjęciem do szpitala, tj. 53 (37,3%) vs u bezobjawowych tj. 95 (31,8%); $p=0,24$. Rozkład płci, wiek, choroby współistniejące, stosowanie inhibitorów pompy protonowej (PPI), częstość infekcji *Clostridioides difficile* (CDI) nie były czynnikiem ryzyka wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego przed hospitalizacją. W grupie pacjentów z objawami GI przed przyjęciem do szpitala najczęstszym objawem był brak apetytu u 84 (19,9%), następnie kolejno ból brzucha u 70 (15,9%), biegunka u 60 (13,6%), wymioty u 11 (2,5%) i nudności u 10 (2,2%) pacjentów.

113 (25,62%) pacjentów, u których podczas pobytu w szpitalu wystąpiły objawy GI (w porównaniu z pacjentami bez objawów) miało statystycznie istotnie dłuższy LOS, tj. 21 dni vs. 15 dni; $p=0,0001$, częściej wymagali pobytu na ICU, tj. 38,1% vs 18,6%; $p=0,0003$, częściej wymagali zastosowania wentylacji mechanicznej, tj. 32,7% vs 16,2%; $p<0,001$ oraz o wiele częściej chorowali na CDI, tj. 22,1% vs 7,0%; $p=0,0001$. Nie odnotowano znamienności statystycznej w zakresie śmiertelności wśród pacjentów z objawami GI podczas pobytu vs. grupy bezobjawowej, tj. odpowiednio 46 (40,1%) vs 102 (31,1%); $p=0,06$. Wiek, częstość CDI, niektóre leki stosowane w leczeniu COVID-19 (antybiotyki, azytromycyna, antybiotyki inne niż azytromycyna oraz lopinawir + rytonawir) były czynnikami ryzyka wystąpienia objawów GI podczas hospitalizacji. Płeć, choroby współistniejące, PPI i stosowanie chlorochiny nie były

czynnikami ryzyka wystąpienia objawów ze strony przewodu pokarmowego podczas hospitalizacji. W grupie pacjentów z GI podczas hospitalizacji najczęstszym objawem była biegunka – obecna w 49 (11,1%) przypadkach, następnie kolejno brak apetytu u 40 (9,1%), wymioty u 26 (5,9%), ból brzucha u 25 (5,7%) oraz nudności u 22 (5,0%) pacjentów.

Zadziwiająco, pomimo izolacji chorych i stosowania sprzętu ochronnego przez personel medycznego u 48 (10,9%) pacjentów stwierdzono infekcję *Clostridioides difficile*. Wiek, czas hospitalizacji, leczenie antybiotykami innymi niż azytromycyna, niektóre choroby współistniejące (choroby sercowo-naczyniowe, przewlekła choroba nerek i choroby układu nerwowego) oraz wystąpienie objawów brzusznych podczas hospitalizacji stanowiły czynniki ryzyka CDI. Wszystkie zmienne miały istotny, ale słaby efekt (Cramer $V=0,1-0,3$). Antybiotyki stosowano w leczeniu aż u 354 pacjentów (80,3%) z COVID-19, w tym 42 (87,5%) z CDI i 312 (79,4%) bez CDI ($V=0,06$; $p=0,18$). Nie zaobserwowano znamienności statystycznej w przypadku stosowania azytromycyny – zastosowano ją łącznie u 214 pacjentów (48,5%), w tym 28 (58,3%) z CDI i 186 (47,3%) bez CDI ($V=0,07$; $p=0,15$). U 300 chorych (68%) podawano antybiotyki inne niż azytromycyna – częściej u osób z CDI (39 [81,3%]), niż bez CDI (261 [66,4%]), ($V=0,1$; $p=0,037$).

Odnotowano niemal dwukrotny wzrost zużycia antybiotyków, definiowany jako dobowe spożycie antybiotyków na 100 osobodni hospitalizacji z 57,2 przed pandemią do 105 w czasie pandemii. Ze względu na brak danych na temat działania leków stosowanych w COVID-19 zbadano również wpływ chlorochiny i lopinawiru + ritonawiru, które w początkowym okresie pandemii były rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, nie wykazując ich związku z CDI.

Parametry, które różniły się między pacjentami z COVID-19 oraz z CDI a pacjentami bez CDI, zostały uwzględnione jako predyktory w wieloczynnikowym modelu regresji logistycznej, gdzie obecność CDI potraktowano jako zmienną wyniku. Istotnymi zmiennymi w modelu były czas hospitalizacji ($p=0,01$), pobyt na Oddziale Intensywnej Terapii (ICU) ($p=0,006$) oraz wystąpienie objawów brzusznych podczas hospitalizacji ($p=0,001$). Wydłużenie czasu hospitalizacji o jedną dobę zwiększało ryzyko CDI aż o 3% (OR 1,03; 95% CI 1,01–1,05). Interesujący pozostawał fakt, że u pacjentów przebywających na ICU ryzyko CDI było o 76% niższe (OR 0,24; 95% CI

0,08–0,61), ale 3,4-krotnie wyższe u pacjentów z objawami brzuszными podczas hospitalizacji (OR 3,38; 95% CI 1,71– 6,72). Pozostałe zmienne były nieistotne w modelu. Ocena modelu za pomocą testu χ^2 potwierdziła, że wszystkie zmienne łącznie były istotne ($p=0,001$). Współczynnik R^2 Nagelkerke był niski (22%), co wskazywało na obecność innych nieocenianych zmiennych, które miały wpływ na częstość występowania CDI u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2. Dodatkowa ocena testem dopasowania Hosmera–Lemeshowa ($p=0,13$) potwierdziła dobre dopasowanie modelu do danych.

Podczas pandemii COVID-19 w porównaniu do okresu sprzed jej początku nastąpił istotny wzrost częstości występowania CDI: 10,9% (48 przypadków CDI wśród 441 pacjentów) w porównaniu z 2,6% (77 przypadków CDI wśród 2961 pacjentów); $p<0,0001$. Porównanie częstości występowania CDI przed i podczas pandemii COVID-19 wykazało istotny związek pomiędzy występowaniem zakażenia SARS-CoV-2 a płcią, stosowaniem antybiotyków, występowaniem przewlekłej choroby nerek oraz występowaniem chorób układu nerwowego u pacjentów z CDI. Mężczyźni z zakażeniem SARS-CoV-2 byli częściej dotknięci CDI niż przed pandemią (45,8% vs 28,6%; $V=0,18$; $p=0,049$). Antybiotyki przyjmowało 87,5% pacjentów z CDI zakażonych SARS-CoV-2 w porównaniu z 67,5% pacjentów z CDI przed pandemią ($V=0,22$; $p=0,012$). Nie stwierdzono istotnych różnic pod względem wieku, czasu hospitalizacji i częstości stosowania inhibitora pompy protonowej (PPI) między pacjentami zakażonymi SARS-CoV-2 z CDI a leczonymi przed pandemią. Przewlekła choroba nerek i choroba układu nerwowego występowały częściej u pacjentów z CDI zakażonych SARS-CoV-2 niż u tych z CDI przed pandemią. Jednocześnie wykazano silniejszy wpływ choroby układu nerwowego (31,3% vs 15,6%; $V=0,19$; $p=0,038$) niż przewlekłej choroby nerek (11,7% vs 39,6%; $V=0,33$; $p<0,001$). Nie potwierdzono istotnego związku między CDI u pacjentów z zakażeniem SARS-CoV-2 a chorymi na CDI przed pandemią w zakresie innych chorób współistniejących.

Podsumowanie i wnioski:

Objawy GI w przebiegu COVID-19, które pojawiły się przed przyjęciem do szpitala, korelują z łagodniejszym przebiegiem choroby. Odwrotnie objawy GI, które pojawiły się podczas hospitalizacji, korelują z cięższym przebiegiem COVID-19. Niektóre leki jak antybiotyki i lopinawir + rytonawir istotnie korelowały z objawami

podczas hospitalizacji i pogorszeniem przebiegu choroby. Korelacja nie oznacza jednak związku przyczynowego, co z pewnością wymaga dalszych badań i może stać się użyteczne w stratyfikacji ciężkości przebiegu pacjentów z COVID-19. Włączenie objawów ze strony przewodu pokarmowego (szczególnie w aspekcie czasu ich wystąpienia) do modeli predykcyjnych choroby wydaje się obiecujące. W grupie pacjentów, u których podczas pobytu rozwijają się objawy żołądkowo-jelitowe, należy zwrócić uwagę na leczenie towarzyszące.

Ponadto w badaniu stwierdzono istotny wzrost częstości występowania CDI wśród hospitalizowanych pacjentów podczas pandemii w porównaniu z okresem przed pandemią. Powszechne stosowanie antybiotyków stanowiło istotny czynnik ryzyka CDI. Związane z leczeniem bądź z samą infekcją SARS-CoV-2 zaburzenia mikrobioty jelitowej mogą być wyjaśnieniem zwiększonej częstotliwości występowania CDI. W związku z istotnym wzrostem zachorowalności na CDI, potrzebne są rygorystyczne programy zarządzania antybiotykami i dalsze badania nad zmianami mikrobiomu jelitowego w COVID-19. Pojawienie się objawów GI podczas hospitalizacji może być istotnym sygnałem rozwoju CDI. Klinicyści powinni być świadomi ryzyka koinfekcji i zachować czujność — przestrzeganie protokołów przesiewowych badań w kierunku CDI podczas pandemii ma kluczowe znaczenie.

Główne wnioski z badania:

1. Objawy brzuszne to częsta manifestacja COVID-19, która występowała u 57,8% pacjentów.
2. U pacjentów z COVID-19, u których objawy brzuszne wystąpiły przed przyjęciem do szpitala przebieg choroby był łagodniejszy, w porównaniu do pacjentów, u których objawy te wystąpiły podczas hospitalizacji. Kluczowym wydaje się być stosowanie niektórych leków, w szczególności antybiotyków, których stosowanie powinno być ograniczone.
3. U 10,9% pacjentów stwierdzono infekcję *Clostridioides difficile*, dla której głównym czynnikiem ryzyka było powszechne stosowanie antybiotyków. Nie stwierdzono, aby inne leki stosowane w COVID-19 miały istotny wpływ na rozwój choroby.

