

## PROTOCOL

### *Evaluarea utilizării raționale și impactul antibioterapiei asupra evoluției clinice a pacienților spitalizați cu Covid-19*

#### **1. INTRODUCERE ȘI MOTIVAREA STUDIULUI**

Terapia antibiotică cu viză respiratorie este rar indicată în infecția cu SARS-CoV-2, strict pentru a trata infecțiile bacteriene concomitente, care se regăsesc într-un procent semnificativ mai mic comparativ cu gripa (3-8 % vs. 30%). Indicația de antibioterapie trebuie să fie atent stabilită, în funcție de criteriile clinice (febră, tuse cu expectorație muco-purulentă), biologice (leucocitoză cu neutrofilie, procalcitonină), radiologice (focare de condensare alveolară) și microbiologice (examen de spută, hemoculturi, determinare de antigene urinare de pneumococ). Documentarea infecțiilor bacteriene concomitente este extrem de importantă, administrarea excesivă a antibioticelor putând avea un profund impact negativ asupra antibioretistenței (peste 70% din pacienții cu Covid-19 primesc antibioterapie asociată). De asemenea, reacțiile adverse asociate, inclusiv riscul de enterocolită cu *C. difficile* și selectarea de bacterii rezistente la antibiotice, sunt argumente importante în favoarea utilizării raționale a antibioticelor în această infecție virală.

#### **2. SCOPUL STUDIULUI**

Scopul acestui studiu este de a fundamenta o utilizare rațională a antibioticelor în infecția cu SARS-CoV-2, în urma evaluării în profunzime a factorilor care au determinat prescrierea antibioterapiei în rândul pacienților cu COVID-19, și a efectelor acesteia asupra supraviețuirii lor.

#### **3. OBIECTIVE**

1. Impactul antibioterapiei asupra supraviețuirii la pacienții spitalizați cu COVID-19.
2. Factorii care determină prescrierea antibioticelor la pacienții spitalizați pentru COVID-19.
3. Evaluarea ratei infecțiilor bacteriene în rândul pacienților spitalizați cu Covid-19 forme medii și severe/critice de boală;
4. Calculul DOT (days of therapy) și LOT (length of therapy) privind antibioterapia

## 4. MATERIALE ȘI METODE

### 4.1. Designul studiului

Ne propunem un studiu de tip mixed-methods, având o componentă cantitativă - studiu observațional (de cohortă) prospectiv, multicentric - în care vor fi înrolați pacienți cu infecție cu SARS-CoV-2 internați în spital începând cu data de 01.02.2021, precum și o componentă calitativă, care va consta în derularea unor interviuri luate doctorilor implicați direct în îngrijirea pacienților cu COVID-19 care au fost înrolați în studiul prospectiv, interviuri ce vor fi analizate tematic, fapt care ne va permite integrarea rezultatelor elaborate prin analiza cantitativă, precum și o mai bună înțelegere a factorilor care au condus la administrarea antibioticelor în această perioadă.

Perioada de înrolare va fi de 6 luni.

### 4.2. Uniformizarea înrolării pacienților se va face conform următoarelor criterii

#### 4.2.1 Criteriile de încadrare a formei de boală:

- **Formă usoară**- fără pneumonie Covid-19
- **Formă medie**- pneumonia Covid-19 (dovadă radiologică);
- **Formele severe** - definite de oricare dintre:
  - $FR \geq 30/\text{min}$ ;
  - $SpO_2 \leq 93\%$  (repaus);
  - $P_aO_2/F_iO_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ;
  - pacienți cu progresie rapidă ( $> 50\%$ ) a modificărilor CT în 24-48 h (afectare peste 50% din ariile pulmonare?);
- **Formele critice**- include cazurile de:
  - ARDS/pneumonie virală severă cu necesar de IOT + VM;
  - disfuncțiile multiple de organ (MSOF);

Aceștia din urmă pacienți vor fi probabil internați în servicii de ATI, și deci nu vor fi incluși în acest studiu.

### 4.3. Subiecți

Participanții la studiu vor fi înrolați din secțiile de boli infecțioase, medicină internă și pneumologie, după completarea consimțământului informat (*Anexa 1*).

#### 4.3.1. Criterii de includere

- pacienți cu vârsta peste 18 ani,
- pacienți spitalizați pentru infecție cu SARS-CoV-2 confirmată prin RT-PCR sau test rapid antigenic;
- 

#### 4.3.2. Criterii de excludere

- pacienți admiși inițial în ATI și transferați ulterior pe secții
- pacienții cu boală cronică de rinichi în program de hemodializă sau dializă peritoneală;

#### 4.3.3. Catalogarea și monitorizarea pacienților

În funcție de decizia administrării tratamentului antibiotic, pacienții se vor grupa în două categorii: **Grupul 1** (pacienți care au primit antibiotic) și **Grupul 2** (pacienți care nu au primit antibiotic pe parcursul spitalizării);

### 4.4. Parametrii utilizați pentru evaluarea pacienților

#### 3.4.1. Internare (momentul inițial)

- Date generale: vârsta, gen, data debutului simptomelor, data testului pozitiv, data internării;
- Forma de boală
- În cazul pacienților care au primit antibiotic anterior internării se vor colecta următoarele date: regim antibiotic, tip antibiotic, durata antibioterapiei;
- Indicele Charlson (*calculat conform Anexei 2*);
- Date clinice: semne/simptome sugestive pentru infecție, temperatura, SpO<sub>2</sub> spontan, oxigenoterapie (L), metoda de administrare a oxigenoterapiei;
- Bilanț biologic: hemograma, CRP, Fibrinogen, VSH, Feritină, Procalcitonina, D-Dimeri, IL-6, LDH, TGO, TGP, Uree, Creatinina, Na, K, Albumina serică, CK, Troponina T (*Anexa 3*);
- Imagistica (CT pulmonar) cu **cuantificarea gradului afectării** pulmonare în context de infecție SARS-CoV-2 (preferabil procentual), prezența zonelor de condensare pulmonară sugestive pentru suprainfecție, prezența/ absența **TEP** (în cazul suspiciunii de TEP, pe CT cu substanță de contrast).

#### 4.4.2. Monitorizare

##### Grupul 1 (cu tratament antibiotic)

- bilanț biologic în ziua inițierii antibioticului, la 48-72 de ore și la externare. (*Conform Anexei 3*);
- Calcularea scorurilor : qSOFA, SIRS și MEWS în ziua inițierii antibioticului (*cu aplicatia MDCalc*).

##### Grupul 2 (fără tratament antibiotic)

- **In ziua cu cea mai mare valoare a CRP** se vor înregistra parametrii clinici (ca la internare), biologici (nr leucocite, eozinofile, CRP, Fibrinogen, VSH, Feritină, Procalcitonină, D-dimeri) și următoarele scoruri ( qSOFA, SIRS și MEWS)
  - La externare se vor înregistra parametrii clinici și biologici (ca în ziua cu cea mai mare valoare a CRP)
  - De asemenea, se vor menționa tratamentele concomitente (Anakinra/Tocilizumab cu dozele totale, cortizon doza zilnică, doza totală).
  - Se va înregistra data externării

#### 5. Analiza statistică:

Având în vedere că rata prescrierii antibioticelor este de aprox 75%, și că în regresia logistică există 8 variabile independente, considerăm necesar un eșantion de 320 pacienți.

1. Factorii care determină prescrierea antibioticelor la pacienții spitalizați pentru COVID.

Variabila dependentă: prescrierea de antibiotice (DA/NU), variabilele independente: vârstă, sex, formă de boală, febră, PCR, procalcitonina, argumente microbiologice/imagistice, semne/simptome de infecție (localizare), nr leucocite, scor Charlson.

2. Impactul antibioterapiei asupra supraviețuirii la pacienții spitalizați cu COVID.

Se va calcula riscul relativ de deces cu/fără antibioterapie (variabilă dependentă), ajustând pentru factorii prognostici în infecția SARS-CoV-2 (vârsta, sex, comorbidități= scor Charlson, d-dimeri, CRP, afectare pulmonară, formă de boală, SaO2 etc)

3. Evaluarea ratei infecțiilor bacteriene în rândul pacienților spitalizați cu COVID-19 forme medii și severe/critice de boală;

Prevalența infecțiilor bacteriene/100 pacienți-zile internați.

4. Cuantificarea prescrierii de antibiotice, sub formă de DOT (days of therapy) și LOT (length of therapy).

## 6. Protecția datelor

Studiul va fi condus conform cu regulile GDPR (*General Data Protection Regulation*) ale Uniunii Europene, aplicat din 25 Mai 2018 cu respectarea confidențialității pacientului și protecția datelor. Datele clinice și rezultatele testelor vor fi procesate și analizate utilizând coduri, așa încât să nu fie posibilă identificarea subiecților înrolați. Lista care permite identificarea subiecților va fi disponibilă numai echipei formată din personalul care realizează studiul, cu garantarea securității accesului la această listă.

În ceea ce privește componenta calitativă, la înregistrările audio vor avea acces doar coordonatorul studiului (prof. dr. Cristian Băicuș) și intervievatorul (dr. Laura-Elena Stoichițoiu), înregistrările audio fiind șterse în momentul în care va fi publicat studiul. Transcriptul înregistrărilor audio se va efectua verbatim, cu anonimizarea datelor personale (fiecărui participant îi va fi atribuit un cod de 3 cifre în locul numelui). Transcripturile anonimizate vor putea fi stocate într-un repozitoriu public / împărtășite cu publicul țintă/reviewerii, conform cerințelor revistei în cauză.

**7. Finanțare:** Pentru desfășurarea acestui studiu nu a fost primită finanțare.

**8. Conflict de interese:** Investigatorii neagă conflict de interese.

## Bibliografie

Kim D, Quinn J, Pinsky B et al. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020; 323(20): 2085–2086.

Elske S, Mark GJ, Marc MJ et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2022; 27(1): 61–66.