

# Koronavirusna bolest 2019: sažetak publikacija

## za radnike u javnom zdravstvu i primarnoj zdravstvenoj zaštiti

(na dan 28.3.2020)

Literaturu pretražio, preveo i priredio Dinko Štajduhar, dr.med.

Pročitao i recenzirao prof.prim.dr.sc. Branko Kolarić, spec. epidemiologije

## ETIOLOGIJA

**Koronavirusi** jesu RNA virusi iz porodice Coronaviridae, s virusnim česticama promjera 120-160 nm, a naziv su dobili zbog izgleda u elektronskoj mikroskopiji koji, zbog šiljastih transmembranskih glikoproteinskih izdanaka, podsjeća na krunu. Jednolančana pozitivna RNA sadrži 26-32 tisuće nukleotida, a virusna čestica sastoji se od 4-6 strukturnih polipeptida, i među njima su četiri virusna proteina: protein šiljastih izdanaka (S-protein), nukleokapsidni protein (N), membranski protein (M), i protein ovojnice (E). U stanicu virus ulazi uz pomoć S-proteina, fuzijom virusne ovojnice i stanične membrane.

Potporodica ortokoronaviride klasificira se u čeriri roda koronavirusa (Cov): alfa-, beta-, delta- i gamakoronavirus. Genomska karakterizacija pokazala je da su genski izvori za alfaCoV i betaCov šišmiši i glodavci, a za deltaCov i gamaCov ptice.

Članovi ove velike obitelji uzrokuju respiratorne, crijevne, jetrene i neurološke bolesti u različitim životinjskih vrsta, uključujući deve, goveda, mačke i šišmiše. Do danas identificirano je 7 humanih koronavirusa (HCov), od kojih prvi 1965. Općenito se procjenjuje da su 2% populacije zdravi nositelji CoV, i da su ti virusi odgovorni za oko 5-10% akutnih respiratornih infekcija. Obični humani koronavirusi (HCov-OC43, HCov-HKU1, HCov-229E, HCov-NL63) uzrokuju običnu prehladu i infekcije gornjeg dijela respiratornog sustava u imunokompetentnih osoba. Drugi humani koronavirusi jesu SARS-CoV, SARS-CoV-2 i MERS-COV, i oni uzrokuju epidemije različite kliničke težine, s respiratornim i ekstrapulmonarnim manifestacijama. Letalitet koronavirusne bolesti uzrokovane SARS-CoV dosiže 10%, a one uzrokovane MERS-CoV do 35%.

Phan i suradnici (2020) proveli su gensku analizu 86 potpunih ili približno kompletnih genoma SARS-CoV-2 i ustanovili brojne mutacije i delecije na kodirajućim i nekodirajućim regijama. Te opservacije pružile su dokaz genske raznolikosti i rapidne evolucije novog koronavirusa.

SARS-CoV-2 (2019-nCoV) pripada u betakoronaviruse. Veličine je 60-140 nm, senzitivna na UV zračenje i toplinu (56° tijekom 30 minuta), a učinkovito ga inaktiviraju lipidna otapala, uključujući eter, etanol i sredstva na bazi klora, ali ne i klorheksidin.

Virus koji je izoliran iz uzoraka grupe osoba u Wuhanu oboljelih od atipične pneumonije pokazao je 82% sličnosti u slijedu nukleotida u usporedbi s humanim SARS-CoV (i 89% sličnosti sa SARS-like-CoVZXC21 iz šišmiša), i stoga je dobio ime SARS-CoV-2. Genomske analize ukazuju da se SARS-CoV-2 vjerojatno razvio od soja nađenog u šišmiša, dok je zasad nepoznat sisavac koji bi bio potencijalni amplificirajući intermedijarni domaćin između šišmiša i čovjeka.

## EPIDEMIOLOGIJA

**Primarni rezervoar:** šišmiši su najvjerojatniji rezervoar SARS-CoV-2, te se, kao i slučajevima SARS-a i MERS-a radi o zoonozu koja je preskočila barijeru vrsta. Nepoznato je postoji li i intermedijarni domaćin, ili je prijenos sa šišmiša na ljude bio izravan. Aktualno nema podataka o dodatnim prijenosima sa životinja na čovjeka te se pandemija odvija interhumanim prijenosom.

**Izvor infekcije: inficirani pacijenti, simptomatski ili asimptomatski**

**Put prijenosa: respiratorne kapljice i bliski kontakt.** Prijenos aerosolom jest vjerojatan kada je osoba izložena visokoj koncentraciji aerosola koji sadrže virus i tijekom duljega razdoblja i u relativno zatvorenom okolišu. Također, s obzirom na to da je SARS-CoV-2 izoliran iz stolice i urina, posebnu je pažnju potrebno posvetiti odlaganju otpada sa stolicom i urinom kako bi se izbjegao izravni kontakt i/ili kontaminacija okoliša.

SARS-CoV-2-S koristi SARS-koronavirusni receptor, angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) za ulazak u stanice domaćina. ACE2 jest površinska molekula koja je visoko izražena na AT2 stanicama pluća, te na epitelnim stanicama jednjaka i apsorptivnim enterocitima u ileumu i kolonu, što ukazuje da bi probavni sustav, osim respiratornog, mogao predstavljati vrata ulaska za infekciju SARS-CoV-2. Razina ekspresije ACE-2 u azijske populacije značajno je viša nego u europske i američke populacije i, također, ACE-2 na muškim je stanicama zastupljeniji nego na ženskim, što sve bar djelomično može objasniti više incidencije novog koronavirusa u muškaraca i u azijske populacije.

## PATOLOGIJA

Sažetak patološkoanatomskog nalaza ograničenog broja obdukcija, te nalaza histopatologije – u tekstu kineskih smjernica za liječenje COVID-19 pneumonije, na poveznici:  
<http://kify.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html>

## KLINIČKI TIJEK

**Inkubacija:** 1-14 dana, većina osoba razvije kliničke simptome za 3-5 dana, 2.5% osoba unutar 2 dana i 97.5% osoba unutar 11.5 dana.

**Letalitet:** 5.8% u gradu Wuhanu i 0.7% u ostatku Kine; u Južnoj Koreji 0.9% (medijan dobi pacijenata 40 godina); u Italiji 7.2% (medijan dobi pacijenata 64 godine).

**Faktori rizika za tešku bolest.** Teška bolest može nastupiti u dotad zdravih osoba bilo koje dobi, no predominantno nastupa u odraslih osoba starije dobi ili s podležećim medicinskim stanjima. Komorbiditeti koji su povezani s teškim oblikom bolesti jesu:

- Kardiovaskularna bolest
- Šećerna bolest
- Hipertenzija
- Kronična plućna bolest
- Rak
- Kronična bubrežna bolest.

U skupini 355 pacijenata sa smrtnim ishodom u Italiji, prosječni broj preegzistirajućih komorbiditeta bio je 2.7, a samo u 3 pacijenta nije bilo podležećeg stanja.

**Utjecaj dobi.** Osobe bilo koje dobi mogu steći koronavirusni teški akutni respiratorni sindrom, no najčešće su zahvaćene osobe srednje i starije životne dobi.

U nekoliko kohorti hospitaliziranih pacijenata s potvrđenim COVID-19, medijan dobi bio je u rasponu od 49-56 godina. U izvješću Kineskog centra za kontrolu i prevenciju bolesti, koji je uključio oko 44.5 tisuća osoba s potvrđenom infekcijom, 87% pacijenata bili su u dobi između 30 i 79 godina. Starija je dob povezana s povišenim mortalitetom, s letalitetom od 8% u dobnoj skupini 70-79 godina, i 15% u skupini iznad 80 godina. Za Italiju objavljeni su podaci o letalitetu od 12% za skupinu 70-79 godina, te 20% u dobnoj skupini 80 i više godina. U uzorku potvrđenih slučajeva COVID-19 u SAD u razdoblju od 12.2. do 16.3.2020.g. osobe u dobi od ≥45 godina činile su 67% slučajeva, a bolest je letalni ishod imala, slično podacima za Kinu, znatno češće u osoba starije životne dobi te je 80% smrtnih ishoda nastupilo u osoba ≥65 godina.

Simptomatska infekcija u djece je rijetka, a kada nastupi obično je blaga, iako je bilo i izvješća o teškim oblicima bolesti. U gore spomenutom Kineskom uzorku samo se 2% infekcija odnosilo na osobe u dobi ispod 20 godina. U Južnoj Koreji, pak, od oko 8000 potvrđenih slučajeva infekcije, 6.3% potvrđeno je u osoba mlađih od 20 godina. U malome uzorku od desetoro djece s COVID-19 u Kini, klinička je bolest bila blaga, 8 je imalo vrućicu koja se povukla unutar 24 sata, 6 je imalo kašalj kao simptom, 4 je imalo bol pri gutanju, 4 je u CT nalazu imalo pokazatelje fokalne pneumonije, dok nijedno dijete nije trebalo terapiju kisikom.

**Asimptomatske infekcije.** Asimptomatske infekcije su opisane, ali je njihova učestalost nepoznata. Provizorni podatak o proporciji asimptomatskih infekcija pružila je dijagnostika infekcije u putnika na krstarećem brodu na kojem su gotovo svi putnici i osoblje testirani na infekciju SARS-CoV-2; 619 ili 17% populacije putnika i osoblja bilo je pozitivno na dan 20.2.2020, a od toga broja otprilike polovica bilo je asimptomatsko u vrijeme dijagnoze, no temeljem rezultata matematičkog modela procijenjeno je da su oko 18% zaraženih bili prave asimptomatski slučajevi, uz ograničenje da se radi o podatku koji je kreiran na temelju niza pretpostavki. Čak i pacijenti s asimptomatskom infekcijom, međutim, mogu imati objektivne kliničke abnormalnosti te je, primjerice, u jednoj studiji s 24 pacijenta s asimptomatskom infekcijom koji su uradili CT prsnog koša, 50% imalo tipične opacitete mljevenog stakla ili mrljaste sjene, a daljnjih 20% imalo je atipične slikovne abnormalnosti.

### Kliničke manifestacije

Klinički spektar COVID-19 varira od asimptomatske forme ili forme s oskudnim simptomima do kliničkih stanja obilježenih respiratornim zatajenjem koje zahtijevaju mehaničku ventilaciju i podršku u jedinici za intenzivno liječenje, te do multiorganskih i sistemskih manifestacija kao što su sepsa, septički šok, i sindromi multiple organske disfunkcije (MODS).

U prikazu prvih 425 slučajeva COVID-19 u Wuhanu, Kina, Li i suradnici (Li i sur 2020) pokazali su da je medijan dobi pacijenata bio 59 godina, s rasponom od 15-89 godina te u toj skupini nije bilo kliničkih slučajeva u djece ispod dobi od 15 godina. Nije bilo značajnih spolnih razlika; 56% kliničkih slučajeva bili su muškarci.

**Glavne kliničke manifestacije** jesu vrućica, suhi kašalj i umor. Drugi simptomi jesu nazalna opstrukcija, sekrecija iz nosa, bol pri gutanju, mijalgija, dijareja.

U **teškim oblicima bolesti** obilježja su dispneja i/ili hipoksemija koje se razviju tjedan dana od nastupa bolesti. U nekim od takvih slučajeva dolazi do brzog razvoja ARDS, septičkog šoka, refraktorne metaboličke acidoze, koagulacijske disfunkcije te multiorganskog zatajenja. Važno je napomenuti da neki pacijenti s teškim oblikom bolesti imaju blažu i umjerenu vrućicu za cijeloga trajanja bolesti, a u nekih se vrućica uopće ne javlja.

Neka djeca i novorođenčad imali su atipične simptome, kao što su povraćanje, dijareja i druge gastrointestinalne smetnje, a simptomi u te skupine ponekad su samo somnolencija i kratak dah. U blagim slučajevima, simptomi su blaga vrućica i blaži umor, bez znakova upale pluća. Iz opservacije kineskih liječnika s iskustvom u epidemiji COVID-19, većina pacijenata ima dobru prognozu, i samo je mali broj pacijenata kritično bolestan. Prognoza za starije osobe i osobe s komorbiditetima jest lošija.

**Inicijalna prezentacija.** Pneumonija je, kako se čini, najčešća ozbiljna manifestacija infekcije, koja je primarno klinički obilježena vrućicom, kašljem, dispnejom e bilateralnim infiltratima u slikovnom prikazu. Nema, međutim, specifičnih kliničkih obilježja na temelju kojih bi bilo moguće COVID-19 razlikovati od drugih virusnih respiratornih infekcija.

Prema studiji sa 138 pacijenata s pneumonijom u Wuhanu, Kina, najčešća klinička obilježja u vrijeme nastupa bolesti bila su:

Simptom	učestalost (%)
Vrućica	99
Umor	70
Suhi kašalj	59
Anoreksija	40
Mijalgije	31
Dispnoja	31
Produkcija iskašljaja	27

Iako su i druge studije ukazale na sličan raspon pojedinih simptoma, čini se da **vrućica**, suprotno gore navedenim podacima, nije univerzalan nalaz. Prema jednoj je studiji vrućica opisana u gotovo svih pacijenata, no oko 20% imalo je vrlo blagu vrućicu (<38°). U drugoj pak studiji u uzorku od 1099 pacijenata iz Wuhanu i drugih regija Kine vrućica (definirana kao aksilarna temperatura iznad 37,5°) bila je prisutna u tek 44% pacijenata u vrijeme prijema, ali je zabilježena u ukupno 88% pacijenata tijekom hospitalnog liječenja.

Drugi, **manje česti simptomi** uključuju glavobolju, bol pri gutanju, i rinoreju. Također, uz respiratorne simptome opisani su i gastrointestinalni simptomi, primjerice mučnina i proljev, a oni u nekih pacijenata mogu biti i osnovna smetnja. U izvještajima iz kohorta s lokacija izvan Wuhanu opisani su slični klinički nalazi, uz razliku da su neki sugerirali da bi **blaži oblici bolesti** mogli biti bitno zastupljeniji te su primjerice u studiji 62 pacijenta s COVID-19 u kineskoj provinciji Zhejiang svi osim jednog pacijenta imali pneumoniju, no samo su dva pacijenta razvila dispneju i samo je jednom pacijentu bila potrebna mehanička ventilacija. **Anosmija** je anegdotalno prikazivana kao specifični simptom u bolesnika u kojih je potom dijagnosticiran COVID-19, no objavljene kohortne studije nisu naglašavale ovaj simptom, i njegova je učestalost kao i korisnost u identifikaciji pacijenata s COVID-19 nesigurna.

**Tijek i komplikacije.** Infekcija može varirati od blage do kritične. U nekih pacijenata s inicijalno blagim simptomima bolest može progredirati u razdoblju od tjedan dana te se tako u studiji u Wuhanu na 138 pacijenata hospitaliziranih zbog pneumonije u sklopu COVID-19 **dispneja** razvila nakon medijana od 5 dana od nastupa simptoma, a prijem u bolnicu uslijedio je nakon medijana od 7 dana od nastupa simptoma. U drugoj studiji, srednje vrijeme do nastupa dispneje bilo je 8 dana. **ARDS** jest glavna komplikacija u pacijenata s teškim oblikom bolesti i može se manifestirati nedugo nakon nastupa dispneje. U gore spomenutoj studiji, ARDS se razvio u 20% pacijenata s medijanom vremena nastupa od 8 dana od nastupa simptoma, a mehanička ventilacija bila je potrebna u 12.3% pacijenata. U drugoj studiji s pacijentima hospitaliziranim zbog COVID-19 u Wuhanu, od 201 pacijenta u uzorku njih 41% razvilo je ARDS, a s razvojem ARDS bili su povezani dob viša od 65 godina, šećerna bolest i hipertenzija.

**Druge komplikacije** uključuju aritmije (prema gore navedenoj studiji sa 138 pacijenata hospitaliziranih u Wuhanu zbog COVID-19 pneumonije, u 17% pacijenata), akutno srčano oštećenje (u 7%), te šok (u 9%). U seriji od 21 teško bolesnog pacijenta zaprimljenog u jedinicu intenzivne skrbi u SAD, trećina je razvila kardiomiopatiju. Neki pacijenti s COVID-19 imaju laboratorijske pokazatelje ekscenog upalnog odgovora, sličnog sindromu oslobađanja citokina, s perzistentnom vrućicom, povišenim upalnim markerima (D-dimer, feritin) i povišenim proinflammatorym citokinima – te laboratorijske abnormalnosti povezane su s kritičnom i fatalnom bolešću.

Prema SZO, vrijeme oporavka čini se da je oko 2 tjedna za blage oblike bolesti, i oko 3-6 tjedana za teške oblike bolesti.

Prikaz kliničkih i epidemioloških podataka Kineskog Centra za kontrolu bolesti (Wu i McGoogan, 2020), na uzorku od 72.314 medicinskih zapisa (što je uključivalo potvrđene, suspektne, dijagnosticirane i asimptomatske slučajeve), ukazao je na ukupni letalitet u potvrđenih slučajeva 2.3%. Autori su izvijestili o 62% potvrđenih slučajeva, uključujući 1% slučajeva koji su bili asimptomatski ali su bili laboratorijski pozitivni. Slučajevi sa smrtnim ishodom bili su primarno stariji bolesnici, posebice u skupini 80 godina i više (15%), Umrli je otprilike polovica (49%) kritičnih pacijenata koji

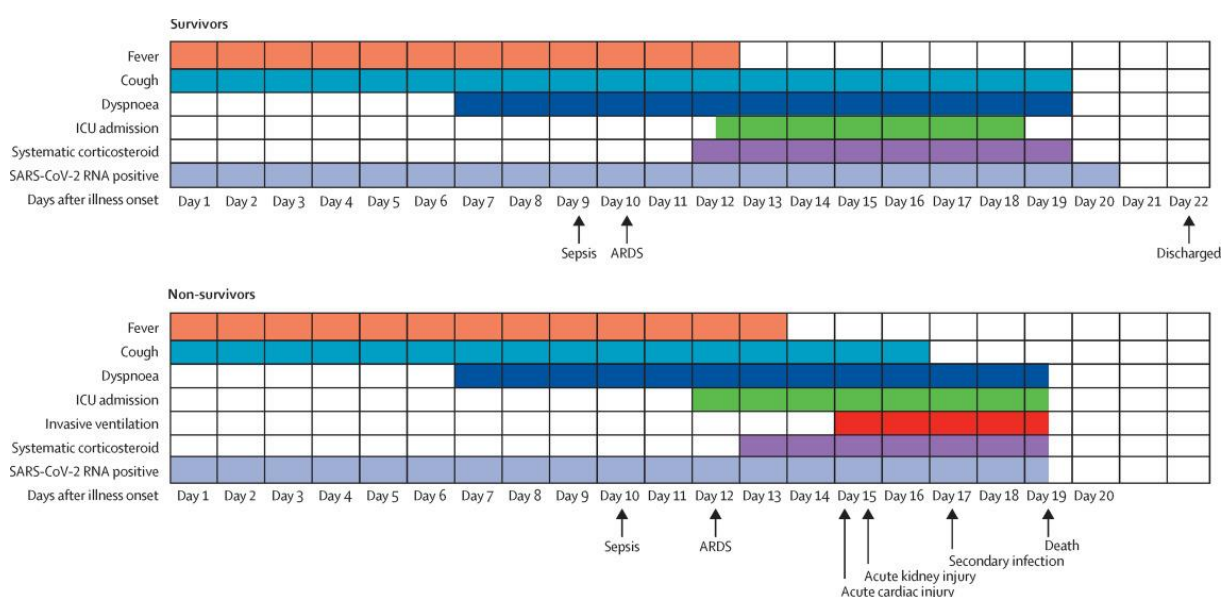
su imali preegzistirajuće komorbiditete kao što su kardiovaskularne bolesti, šećerna bolest, kronična respiratorna bolest i onkološke bolesti. U ovome uzorku 1% pacijenata bilo je u dobi od 9 godina ili manje, i u toj skupini nije bilo smrtnih ishoda.

U pismu uredniku s kratkim prikazom rezultata multicentrične retrospektivne studije 68 pacijenata sa smrtnim ishodom i 82 otpuštena pacijenta, Ruan i suradnici kao prediktore smrtnog ishoda identificirali su dob, podležeću bolest, sekundarnu infekciju i povišene upalne parametre te zaključili da rezultati njihove studije upućuju na mogućnost da su za smrtno ishode u COVID-19 odgovorni **sindrom citokinske oluje ili fulminantni miokarditis**.

### Faktori rizika za smrtni ishod u prvih hospitaliziranih osoba s Covid-19.

U retrospektivnoj kohorti prvih bolničkih pacijenata s Covid-19 u Wuhanu, Kini, Zhou i sur. (2020) identificirali su sljedeće faktore rizika za smrtni ishod: starija dob, d-dimeri viši od 1ug/L, viši SOFA skor u vrijeme prijema. Također, u težih oblika bolesti češći je nalaz povišene razine IL-6, troponina I, LDH te limfopenija.

Donji dijagram prikazuje neka klinička obilježja i medicinske intervencije u tijeku bolničkoga liječenja serije prvih bolničkih pacijenata s Covid-19 u Wuhanu, u Kini, tijekom siječnja 2020. g.



### Dijagnoza.

**Klinička sumnja i kriteriji za testiranje na SARS-CoV-2.** Vjerojatnost da se radi o COVID-19 potrebno je uzeti u obzir prije svega u pacijenata s novim nastupom vrućice i/ili respiratornih simptoma (kašalj, dispneja), a takvu mogućnost trebalo bi uzeti u obzir i u svih pacijenata s teškom bolešću donjeg respiratornog trakta bez jasnog uzroka. Premda takvi klinički sindromi mogu biti uzrokovani i drugim respiratornim virusima, vjerojatnost da se radi o COVID-19 povećana je u pacijenta koji:

- živi ili je putovao unazad 14 dana u područje u kojem postoji transmisija SARS-CoV-2 u zajednici tj. veliki brojevi slučajeva koje nije moguće povezati sa specifičnim lancima transmisije, ili
- je imao bliski kontakt s osobom s potvrđenim ili suspektnim COVID-19 u prethodnih 14 dana, uključujući rad u zdravstvu. Bliski kontakt uključuje boravak na blizini manjoj od 2 metra u zatvorenom prostoru kroz produljeno vrijeme (barem 15 minuta), a bez osobne zaštitne opreme, ili izravni kontakt s infektivnim izlučevinama bez osobne zaštitne opreme.

Pacijente sa suspektnim COVID-19 kojima nije potrebna hitna skrb potrebno je ohrabriti da nazovu telefonom prije nego dođu u zdravstvenu ustanovu na pregled. Mnoge pacijente moguće je u telefonskom kontaktu evaluirati s obzirom na potrebu testiranja. Za pacijente u zdravstvenoj ustanovi, mjere kontrole zaraze potrebno je primijeniti čim se posumnja na mogućnost COVID-19.

Dijagnozu nije moguće postaviti bez mikrobiološkog testiranja, no ograničeni kapaciteti mogu biti prepreka da se testiraju svi pacijenti sa suspektnim COVID-19. Lokalna zdravstvena služba može imati specifične kriterije za testiranje; u SAD, CDC i Američko društvo za infektivne bolesti kao prioritete za testiranje odredilo je hospitalizirane pacijente (posebice kritično bolesne s neobjašnjenom respiratornom bolešću), simptomatske zdravstvene radnike, te

simptomatske osobe koje imaju faktore rizika za tešku bolest. Kriteriji za testiranje SZO, a iste kriterije primjenjuje i ECDC, moguće je naći na mrežnim stranicama SZO s tehničkim uputama.

**Laboratorijsko testiranje.** Pacijente koji ispunjavaju kriterije za testiranje kako su navedeni gore treba testirati na SARS-CoV-2, uz testiranje na druge respiratorne patogene (npr influenza, RSV). U SAD, CDC preporuča uzimanje nazofaringealnog brisa kao uzorka za testiranje na SARS-CoV-2. Orofaringealni bris može se uzeti, ali nije esencijalan, i ukoliko bude uzet, treba ga staviti u istu posudicu kao i NF uzorak. Ukoliko NF bris nije dostupan, prihvatljive su alternative orofaringealni i nazalni. Sputum treba uzeti od pacijenata s produktivnim kašljem, no indukcija sputuma se ne preporuča. Aspirat donjeg dišnog sustava ili bronhoalveolarna lavaža može se uzeti od pacijenata koji su intubirani. Dodatne informacije o testiranju i rukovanju kliničkim uzorcima mogu se naći na mrežnim stranicama CDC.

Ukoliko je inicijalno testiranje negativno ali je sumnja na COVID-19 i dalje prisutna, SZO preporuča ponovno uzimanje uzorka i testiranje uzoraka uz multiplih lokalizacija respiratornog trakta. Točnost i prediktivna vrijednost testiranja na SARS-CoV-2 nije još sistematski evaluirana. Opisani su negativni RT-PCR testovi iz orofaringealnih briseva usprkos CT nalazima sugestivnim za virusnu pneumoniju u pacijenata koji su naknadno bili pozitivni u testiranju na SARS-CoV-2. Kada serološki testovi budu općenito dostupni, omogućit će identifikaciju pacijenata koji imaju aktualnu ili prethodnu infekciju uz negativan PCR test. U studiji koja je uključivala 58 pacijenata s kliničkim, radiografskim i epidemiološkim obilježjima suspektnim na COVID-19, a u kojih je PCR testiranje na SARS-CoV-2 bilo negativno, IgM ELISA bila je pozitivna u 93% (a bila je negativna pri testiranju uzoraka koji su uzeti prije epidemije COVID-19).

Iz sigurnosnih razloga, uzorke pacijenata sa suspektnim COVID-19 ne smije se uputiti na kultivaciju virusa.

Važnost testiranja na druge patogene naglasilo je izvješće o 210 simptomatskih pacijenata sa suspektnim COVID-19. U navedenom uzorku 30 pacijenata bilo je pozitivno na drugi respiratorni virusni patogen, a 11 je bilo pozitivno na SARS-CoV-2. Također, opisane su i koinfekcije sa SARS-CoV-2 i drugim respiratornim virusima, uključujući influencu, a takvi nalazi mogli bi imati utjecaja na odluke o liječenju.

#### a. Rutinski nalazi

U ranom stadiju bolesti, ukupni broj perifernih leukocita može biti normalan ili snižen, a broj limfocita snižen. Čini se da je limfopenija negativan prognostički faktor. U nekih pacijenata povišene su jetrene transaminaze, laktat-dehidrogenaza, kreatin kinaza i mioglobin. U nekih kritično teških pacijenata povišeni su i troponini. U većine pacijenata CRP i sedimentacija eritrocita su povećani dok vrijednosti prokalcitonina uglavnom ostaju u normalnom rasponu. Znakovito, u teških i kritičnih pacijenata D-dimeri znatno su povišeni, a periferni limfociti perzistentno ili progresivno sniženi, a prisutne su i laboratorijske promjene u okviru multiorganske disfunkcije (visoke amilaze, poremećaji koagulacije i td). Upalni biomarkeri često su povišeni u teških i kritično teških pacijenata.

S lošijim ishodima povezani su sljedeći laboratorijski nalazi:

- Limfopenija
- Povišeni jetreni enzimi
- Povišen LDH
- Povišeni upalni markeri (CRP, feritin)
- Povišen D-dimer (>1 µg/mL)
- Povišeno protrombinsko vrijeme
- Povišen troponin
- Povišen CPK
- Akutno bubrežno oštećenje.

#### b. Etiološka i serološka dijagnostika

1. Etiološka dijagnostika: nukleinska kiselina SARS-CoV-2 može se detektirati u brisu nazofarinksa, sputumu i drugim uzorcima donjeg respiratornog sustava, krvi i fecesu upotrebom RT-PCR i NGS. Dijagnostika iz uzoraka donjeg respiratornog sustava (sputum ili ispirak dišnog puta) preciznija je. Kada je uzet, uzorak je potrebno obraditi što prije.
2. Serološka dijagnostika: uzorci pacijenta pozitivni su na COVID -19 specifično IgM antitijelo u razdoblju od 3-5 dana nakon nastupa bolesti. Titar COVID-19 specifičnog IgG antitijela 4 puta je viši u razdoblju rekonvalescencije nego u akutnoj fazi.

#### c. CT prsnog koša

CT prsnog koša u pacijenata s COVID-19 najčešće pokazuje opacifikaciju znatog stakla sa ili bez konsolidacijskih abnormalnosti, konzistentne s virusnom pneumonijom. Nalaz u CT toraksa vjerojatnije je bilateralan, ima perifernu distribuciju, i uključuje donje režnjeve. U ranom stadiju bolesti javljaju se multiple male mrljaste sjene i intersticijske promjene, koje su vidljivije na periferiji pluća. Te promjene evoluiraju u



multiple sjene zrnatog stakla i sjene infiltrata. U teškim slučajevima može nastati plućna konsolidacija. Rjeđi je nalaz pleuralnog izljeva, zadebljanja pleure kao i limfadenopatije.

CT toraksa može biti od pomoći u dijagnozi, no nijedan nalaz ne može u potpunosti potvrditi ili isključiti mogućnost da se radi o COVID-19. U studiji na 1014 pacijenata u Wuhanu, kod kojih je učinjena RT-PCR i CT toraksa u svrhu evaluacije na COVID-19, 'pozitivni' CT toraksa (potvrđen konsenzusom dvojice radiologa) pokazao je senzitivnost od 97% uz upotrebu PCR kao referentnog dijagnostičkog testa, međutim, specifičnost je bila samo 25%. Niska specifičnost mogla bi biti povezana s drugim etiologijama koje mogu imati slične CT nalaze. U drugoj studiji u kojoj je učinjena usporedba CT toraksa 219 pacijenata s COVID-19 u Kini i 205 pacijenata s virusnim pneumonijama druge etiologije u SAD, slučajevi COVID-19 pneumonije vjerojatnije su bili obilježeni perifernom distribucijom (80% nasuprot 57%), opacitetima zrnatog stakla (91 nasuprot 68%), finim retikularnim opacitetima (56 nasuprot 22%), vaskularnim zadebljanjem (59 nasuprot 22%), obrnutim halo znakom (11 nasuprot 1%), a manje je vjerojatna centralna i periferna distribucija (14 nasuprot 35%), zračni bronhogram (14 nasuprot 23%), zadebljanje pleure (15 nasuprot 33%), pleuralni izljev (4 nasuprot 39%) i limfadenopatija (2.7 nasuprot 10%). Grupa radiologa u navedenoj studiji bila je u mogućnosti razlučiti COVID-19 s visokom specifičnošću, ali umjerenom senzitivnošću. U grupi od 21 pacijenta s laboratorijski potvrđenim COVID-19 koji nisu razvili teški respiratorni distres, plućne abnormalnosti u CT toraksa bile su najizraženije oko 10 dana nakon nastupa simptoma. Abnormalnosti u CT toraksa identificirane su u pacijenata, međutim, i prije razvoja simptoma, pa čak i prije detekcije virusne RNA iz uzoraka gornjeg respiratornog trakta.

## **Dijagnostički kriteriji prema kineskim nacionalnim smjernicama za dijagnostiku i liječenje COVID-19 pneumonije.**

### **a. Suspektni COVID -19**

Sveobuhvatna analiza epidemiološke anamneze i kliničkih manifestacija:

1. Epidemiološka anamneza
  - a. Putovanje ili stanovanje u području s dokumentiranim slučajevima pozitivnim na SARS-CoV-2 u razdoblju od 14 dana prije nastupa bolesti
  - b. Anamneza kontakta s osobama inficiranim COVID -19 (pozitivnim u PCR) unutar 14 dana prije nastupa bolesti
  - c. Anamneza kontakta s pacijentima s vrućicom ili respiratornim simptomima, koju su putovali ili stanuju u područjima s dokumentiranim slučajevima pozitivnim na SARS-CoV-2 u razdoblju od 14 dana prije nastupa bolesti
  - d. Klasterirani nastup bolesti – dva ili više slučajeva vrućice i/ili respiratornih simptoma unutar 2 tjedna u malim zajednicama kao što su obitelj, ured, razred u školi i slično.
2. Kliničke manifestacije
  - a. Vrućica i/ili respiratorni simptomi
  - b. Slikovna dijagnostička obilježja COVID -19 pneumonije
  - c. Normalan ili snižen ukupni broj leukocita u perifernoj krvi u ranom stadiju bolesti, i normalan ili snižen broj limfocita

U osobe u koje je ispunjen bilo koji od kriterija epidemiološke anamneze te bilo koje 2 od navedene 3 kliničke manifestacije, suspektan je COVID -19.

Ako nema jasne epidemiološke anamneze, moraju biti ispunjena sva tri klinička kriterija.

### **b. Potvrđeni COVID-19**

U osoba sa suspektnim COVID -19 u kojih je ispunjen jedan od navedenih etioloških ili seroloških pokazatelja smatra se da je dijagnoza COVID -19 potvrđena:

1. Real-time PCR detekcija pozitivna na SARS-CoV-2 nukleinsku kiselinu
2. Virusni gen identificiran genskim sekvenciranjem visoko je homologan s poznatim COVID -19
3. Serologija na SARS-CoV-2 specifični IgM i IgG protutijela je pozitivna. Titar SARS-CoV-2 specifičnih IgG protutijela jest 4 puta viši u rekonvalescenciji nego u akutnoj fazi bolesti.

**Diferencijalna dijagnoza. Blage manifestacije** COVID-19 potrebno je razlikovati od infekcija gornjeg dijela respiratornog sustava uzrokovanim drugim virusima. **COVID-19 pneumoniju** potrebno je razlikovati od drugih virusnih pneumonija (npr. adenovirusnih, uzrokovanih virusom influence i RSV) ili pneumonija uzrokovanih mikoplazmom. Suspektne slučajeve potrebno je diferencirati brзом detekcijom antigena ili PCR. Diferencijalnodijagnostički u obzir mogu doći nezarazne bolesti kao što su vaskulitisi, dermatomiozitis, i bakterijska pneumonija.

Autori iz Kineskog Centra za kontrolu bolesti kliničke manifestacije bolesti prema težini su podijelili na blagu, tešku i kritičnu bolest. Sažetak je prikazan u tablici (prema Wu i McGoogan, 24.2.2020). U stupcu 'prezentacija' prikazani su u osnovnim crtama pojedini klinički sindromi; ARDS je sindrom koji u blažoj formi obilježava tešku koronavirusnu bolest, a u težoj formi kritični oblik koronavirusne bolesti.

Klinički tip	Opis	Prezentacija	Proporcija (Wu i McGoogan, 24.2.2020)
<b>Blaga bolest</b>	Bez pneumonije	simptomi <b>virusne infekcije gornjega dišnog sustava</b> : blaga vrućica, suhi kašalj, bol pri gutanju, nazalna kongestija, umor, glavobolja, bolovi u mišićima, i bez simptoma teže bolesti. Rijetki su pacijenti s nerespiratornim simptomima (proljev).	81%
	Blaga pneumonija	<b>Blaga pneumonija</b> : Prisutni su respiratorni simptomi kao kašalj i kratkoća daha, ili tahipneja u djece, ali bez znakova teške pneumonije	
<b>Teška bolest</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispneja;</li> <li>• Respiracijska frekvencija <math>\geq 30/\text{min}</math>;</li> <li>• Saturacija kisikom <math>\leq 93\%</math>;</li> <li>• <b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b> (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika) <b>&lt;300</b> i/ili</li> <li>• plućni infiltrati <math>&gt;50\%</math> unutar 24-48 sati</li> </ul>	Znakovi <b>teške pneumonije</b> : vrućica, teška dispneja, respiratorni distres, tahipneja ( $\geq 30/\text{min}$ ), hipoksija ( $\text{SpO}_2 < 90\%$ na sobnom zraku). Simptom vrućice potrebno je oprezno interpretirati: čak i u teškim oblicima bolesti vrućica može biti blaga ili odsutna. U djece može nastupiti cijanoza. U ovoj definiciji dijagnoza je klinička, a radiološka dijagnostika koristi se za isključivanje komplikacija.	14%
		<p><b>ARDS</b> Dijagnoza prema kliničkim i ventilatornim kriterijima. Različite forme ARDS razlikuju se na temelju stupnja hipoksije. Referentni parametar je PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blagi ARDS</b>: <math>200 \text{ mmHg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}</math></li> <li>• <b>Umjereni ARDS</b>: <math>100 \text{ mmHg} &lt; \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}</math></li> <li>• <b>Teški ARDS</b>: <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}</math></li> </ul>	
<b>Kritična bolest</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respiratorno zatajenje</li> <li>• Septički šok</li> <li>i/ili</li> <li>• multipla organska disfunkcija ili zatajenje</li> </ul>	Kada PaO <sub>2</sub> nije dostupan, omjer SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> $\leq 315$ sugerira ARDS. Slikovna dijagnostika uključuje radiogram srca i pluća, CT, ili UZV pluća s demonstracijom obostranih opaciteta (plućni infiltrati $>50\%$ ) koji se ne mogu u potpunosti objasniti izljevom, lobarnim ili plućnim kolapsom. Iako u nekim slučajevima klinički scenarij i ventilacijski podaci mogu sugerirati plućni edem, primarno respiratorni podrijetlo edema može se dokazati isključenjem srčanog zatajenja i drugih uzroka (ehokardiografija).	5%
		<p><b>SEPSA</b> Životnougrožavajuća organska disfunkcija uzrokovana disreguliranim odgovorom domaćina na suspektnu ili dokazanu infekciju. U pacijenata s COvid-19 i sepsom kliničke slike su posebno ozbiljne, a obilježene su respiratornim manifestacijama (teška dispneja i hipoksemija), renalnim oštećenjem s reduciranim izlučivanjem urina, tahikardijom, promijenjenim mentalnim stanjem, te funkcionalnim promjenama u organima koje se očituju hiperbilirubinemijom, acidozom, visokim laktatom, koagulopatijom i trombocitopenijom. Za evaluaciju multiorganskog oštećenja te predikciju mortaliteta koristi se SOFA skor (Sequential organ failure assessment).</p>	

		<p><b>SEPTIČKI ŠOK</b></p> <p>U ovom scenariju, koji je povezan s povišenim letalitetom, prisutne su cirkulatorne i celularne odnosno metaboličke abnormalnosti kao što je serumski laktat viši od 2 mmol/L. Pacijenti obično i unatoč volumnoj resuscitaciji imaju perzistirajuću hipotenziju te je nužna primjena vazopresora kako bi se srednji arterijski tlak (MAP) održao na razini <math>\geq 65</math> mmHg.</p>	
--	--	--	--

S učestalošću koju je zasad tek potrebno preciznije definirati nakon otprilike **tjedan dana** nastupa u težih slučajeva naglo pogoršanje kliničkog stanja s brzim pogoršanjem respiratornog zatajenja i MOD/MOF. Kao pokazatelji tijekom koriste se kriteriji težine respiracijske insuficijencije te dijagnostički kriteriji sepse i septičkog šoka.

### Klinička klasifikacija

1. **Blagi tip.** Klinički simptomi su blagi, i nema znakova pneumonije u slikovnoj dijagnostici
2. **Umjereni tip.** Klinički simptomi su vrućica i respiratorni simptomi. Radiološki znaci pneumonije.
3. **Teški tip**
  - a. **Odrasli**
    1. Kratkoća daha, respiracijska frekvencija  $\geq 30$ /min
    2. Saturacija kisikom  $\leq 93\%$  u mirovanju
    3.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i inspiracijske frakcije kisika)  $< 300$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa)

Pacijenti u kojih je slikovna dijagnostika ukazala na značajnu progresiju lezija ( $>50\%$  unutar 24-48 sati) trebaju biti liječeni kao teški tip.
  - b. **Djeca**
    1. Kratkoća daha
    2. Saturacija kisikom u mirovanju  $\leq 92\%$
    3. Asistirano disanje, cijanoza, intermitentna apneja
    4. Letargija i konvulzije
    5. Odbijanje hrane i znaci dehidracije
4. **Kritično teški tip**

Pacijenti imaju obilježja jednog od navedenih stanja

  1. Respiratorno zatajenje koje zahtijeva mehaničku ventilaciju
  2. Šok
  3. Pacijenti sa zatajenjem drugih organa koje zahtijeva nadzor i liječenje u JIL

### Znaci razvoja teških i kritičnih oblika bolesti

#### Odrasli

1. Progresivni pad broja perifernih leukocita
2. Progresivno povećanje razina perifernih upalnih markera, kao što su IL-6 i CRP
3. Progresivno povećanje laktata
4. Brza progresija plućnih lezija

#### Djeca

1. Povišena respiracijska frekvencija
2. Oslabljena mentalna responzivnost i pospanost
3. Progresivno povećanje laktata
5. Bilateralna ili multilobarna infiltracija u slikovnoj dijagnostici, i pleuralni izljev; ili brza progresija plućnih lezija
4. Djeca u dobi manjoj od 3 mjeseca, ili djeca s prethodnim medicinskim stanjima (kongenitalna srčana bolest, teška malnutricija, i sl), ili djeca s imunodeficijencijom ili u imunosupresiji izazvanoj liječenjem



## LIJEČENJE

### Mjesto skrbi

**Kućna njega.** Kućno liječenje prikladno je za pacijente s blagim oblikom bolesti koji se mogu primjereno izolirati u izvanbolničkom okruženju. Skrb za takve pacijente mora biti fokusirana na **prevenciju transmisije** na druge osobe i **praćenje zbog rizika kliničke deterioracije**, u slučaju koje je potrebna hospitalizacija. Ambulantni pacijenti s COVID-19 trebaju ostati kod kuće i truditi se biti odvojeni od drugi osoba i životinja u kućanstvu. Trebaju **nositi masku** kada su u istoj prostoriji (ili prijevoznom sredstvu) s drugim osobama i kada dolaze u zdravstvenu ustanovu. Važna je i dezinfekcija površina koje se često dodiruju.

Optimalno trajanje kućne izolacije nije sigurno određeno. Američki CDC izdao je preporuke o prekidu kućne izolacije, koje uključuju strategije temeljene na testiranju i one koje nisu utemeljene na testiranju. Izbor strategije ovisi o pacijentskoj populaciji (npr. imunokompromitirani nasuprot imunokompetentnim pacijentima), dostupnosti materijala za obavljanje testiranja, te dostupnosti testiranja.

- kada se odluka o prekidu kućne izolacije temelji na **testiranju**, pacijenti mogu prekinuti izolaciju kada:
  - o se vrućica povuče bez upotrebe antipiretika I
  - o poboljšaju respiratorni simptomi (npr kašalj i kratkoća daha) I
  - o negativni su rezultati testiranja iz najmanje dva susljedna uzorka nazofaringealnih briseva koji su uzeti u razmaku od  $\geq 24$  sata
- kada se odluka o prekidu kućne izolacije temelji na kriterijima **bez testiranja**, pacijenti mogu prekinuti izolaciju kada:
  - o je prošlo najmanje 7 dana od nastupa simptoma I
  - o je najmanje 3 dana (72 sata) prošlo od oporavka od simptoma, definiranog kao povlačenje vrućice bez upotrebe antipiretika I poboljšanje respiratornih simptoma (npr. kašalj i kratkoća daha)

U nekim slučajevima, pacijenti mogu imati laboratorijski potvrđeni COVID-19, a da **nisu imali simptome** u vrijeme kada su testirani. U takvih pacijenata kućna izolacija može se prekinuti kada prođe najmanje 7 dana od njihovoga prvog pozitivnog testa, ukoliko nije bilo pokazatelja kliničke bolesti.

Za **zdravstvene radnike** sa suspektnim ili potvrđenim COVID-19, odluku o povratku na rad potrebno je donijeti uzimajući u obzir lokalne okolnosti u pružanju zdravstvene skrbi (dostupnost testiranja, nedostatak osoblja).

Strategije odlučivanja o prekidu izolacije bez testiranja, a koje kao kriterij koriste vrijeme proteklo od nastupa bolesti i od nastupa oporavka, temelje se na nalazu da je transmisija najvjerojatnija u ranom stadiju infekcije. Međutim, podaci su ograničeni, posebice kada su u pitanju imunokompromitirani pacijenti, i ova strategija ne mora spriječiti sve slučajeve sekundarnog širenja. Protokoli u drugim zemljama i u specifičnim institucijama mogu se razlikovati u pogledu trajanja kućne izolacije u slučajevima kada testiranje na negativizaciju virusa nije izvedivo, pa primjerice **SZO sugerira da kućna izolacija osoba s potvrđenim COVID-19 treba trajati najmanje 2 tjedna nakon prestanka simptoma.**

**Bolnička skrb.** Neki pacijenti sa suspektnim ili potvrđenim COVID-19 imaju teški oblik bolesti koji zahtijeva bolničku skrb. Skrb za takve pacijente mora uključivati primjerenu kontrolu infekcije i suportivnu njegu. Kliničke preporuke mogu se naći na stranicama SZO i CDC (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/patient-management> i <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>). Pacijenti s teškim oblikom bolesti često trebaju oksigenacijsku podršku.

Rasprava o intenzivnom liječenju teških oblika COVID-19 nadilazi okvir i namjenu ovog prikaza. No, u nastavku slijedi kratki prikaz lijekova u istraživanju u liječenju COVID-19 te nekih drugih pitanja o primjeni lijekova.

**Glukokortikoidi.** SZO i CDC preporučaju da se glukokortikoidi ne koriste u liječenju osoba s COVID-19 pneumonijom, osim ukoliko za njihovu primjenu ne postoje druge indikacije, kao što je to egzacerbacija KOBP. Glukokortikoidi su povezani s povećanim rizikom smrtnog ishoda u pacijenata s gripom, i odgođenim prestankom izlučivanja virusa u pacijenata s MERS-om. Iako su naširoko korišteni i u liječenju SARS-a, nema dokaza za njihovu učinkovitost, a postoje uvjerljivi dolazi za kratkoročnu i dugoročnu škodljivost.

**Pitanje primjene NSAR.** Neki su kliničari sugerirali da bi primjena NSAR u ranoj fazi bolesti mogla imati nepovoljan učinak na ishod bolesti, a takva je zabrinutost temeljena na anegdotalnim izvješćima o nekoliko mladih pacijenata koji su uzimali NSAR rano u tijeku bolesti i u kojih su se naknadno razvili teški oblici bolesti. S obzirom na ta pitanja, neki su kliničari namjesto NSAR pribjegli upotrebi paracetamola kao antipiretika. Međutim, nema kliničkih niti populacijski utemeljenih podataka koji bi izravno adresirali rizik primjene NSAR u okviru COVID-19. Europska agencija za lijekove, kao niti SZO, ne preporučaju da se NSAR izbjegavaju ukoliko su klinički indicirani.

### Lijekovi u istraživanju.

- **Remdesivir.** Nekoliko randomiziranih pokusa s ciljem evaluacije učinkovitosti remdesivira u umjerenom ili teškom obliku COVID-19 je u tijeku. Remdesivir je noviji nukleotidni analog koji posjeduje in vitro aktivnost protiv SARS-CoV-2, kao i protiv srodnih koronavirusa (uključujući SARS i MERS-CoV) in vitro i u animalnim studijama. Klinički učinak remdesivira na COVID-19 jest nepoznat.
- **Klorokin i hidroksiklorokin.** Klorokin i hidroksiklorokin pokazali su se učinkovitim protiv SARS-CoV-2 in vitro, s time da je hidroksiklorokin pokazao potentniji antivirusni učinak. Upotreba klorokina uključena je u smjernice za liječenje COVID-19 Kineske nacionalne zdravstvene komisije i, prema izvješćima iz jedne serije od 100 pacijenata, primjena klorokina povezana je s reduciranom progresijom bolesti i skraćenim trajanjem simptoma, no primarni podaci koji bi podržavali takve tvrdnje još nisu objavljeni u indeksiranoj publikaciji. Drugi publicirani klinički podaci o ovim lijekovima su limitirani. U otvorenoj studiji s 36 pacijenata s COVID-19 primjena hidroksiklorokina (200 mg triput dnevno tijekom 10 dana), pokazala se povezanom s višom stopom nemjerljive SARS-CoV-2 RNA u nazofaringealnim uzorcima 6. dana liječenja u usporedbi s grupom pacijenata bez specifičnog liječenja (70% nasuprot 12.5%). U toj studiji primjena azitromicina imala je, kako se čini, dodatan povoljni učinak, no biološka osnova za ovakvu primjenu azitromicina je nejasna, a postoje i metodološki prigovori s obzirom na kontrolnu skupinu u studiji. Usprkos limitiranim kliničkim podacima, i s obzirom na relativnu sigurnost hidroksiklorokina u kratkotrajnoj primjeni, kao i nedostatak poznatih drugih učinkovitih intervencija te dokazanu in vitro antivirusnu aktivnost, neki kliničari smatraju razložnim primjenjivati hidroksiklorokin (ili klorokin) u hospitaliziranih pacijenata s teškim oblikom bolesti, ili s rizikom za razvoj teškog oblika bolesti, ukoliko nisu podesni za uključenje u druge kliničke pokuse. Rizik toksičnosti (uključujući produženje QT intervala i retinalnu toksičnost) potrebno je razmotriti prije početka primjene hidroksiklorokina, posebice u osoba koje bi mogle biti osjetljivije na te učinke. Podaci o optimalnom doziranju su nesigurni i u upotrebi su različiti režimi primjene, uključujući 400 mg dvaput dnevno prvog dana i potom jednom dnevno 5 dana, 400 mg dvaput dnevno prvog dana i potom 200 mg dvaput dnevno tijekom 4 dana, i 600 mg dvaput dnevno prvog dana i potom 400 mg dnevno tijekom 4 dana (na mrežnoj stranici CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/therapeutic-options.html>).
- **Tocilizumab.** Smjernice za liječenje COVID-19 Kineske nacionalne zdravstvene komisije uključuju i inhibitor IL-6, tocilizumab, za pacijente s teškim oblikom COVID-19 i povišenim razinama IL-6. U tijeku je evaluacija ovoj liječenja u kliničkom pokusu.
- **Lopinavir-ritonavir.** Čini se da lopinavir-ritonavir imaju malu ili nikakvu ulogu u liječenju COVID-19. Ovaj kombinirani inhibitor proteaza, koji je primarno u primjeni u liječenju HIV infekcije, pokazao je in vitro aktivnost protiv SARS-CoV-2, a čini se da ima i stanovitu aktivnost i protiv MERS-CoV u animalnim studijama, međutim, u kliničkoj primjeni nije se pokazala značajna razlika u vremenu do kliničkog poboljšanja ili u letalitetu u 28 dana primjene u randomiziranom pokusu sa 199 pacijenata s teškim COVID-19 (lopinavir-ritonavir 400/100 mg dvaput dnevno tijekom 143 dana) u usporedbi sa skupinom pacijenata koja je dobivala samo standardnu skrb.
- **Druge intervencije.** Konvalescentni serum i interferon beta.

Tablica – potencijalna antivirusna terapija i proflaksa koronavirusne bolesti

Status	Lijek/lijekovi	Farmakodinamika	Antiinfektivni mehanizam	Ciljne bolesti
odobren	Lopinavir/ritonavir	Inhibitori proteaza	Inhibicija HHV-1proteaze za proteinsko cijepanje što rezultira proizvodnjom neinfektivnih, nezrelih virusnih partikala	HIV/AIDS, SARS, MERS
odobren, u istraživanju, odobren u veterini	Klorokin	9-aminokinolin	Povišenje endosomalnog pH, imunomodulacija, inhibicija autofagije	Malarija, autoimuna bolest
eksperimentalan	Remdesivir (GS-5734)	Nukleotidni analog, prolijek	Interferira s djelovanjem virusne RNA-ovisne RNA polimeraze i sprečava djelovanje virusne egzoribonukleaze	Ebola, SARS, MERS
U istraživanju	Nafamostat	Sintetički inhibitor serinske proteaze	Sprečava membransku fuziju redukcijom oslobađanja katepsina B; antikoagulantna aktivnost	Gripa, SARS, MERS
Odobren	Ribavirin	sintetski analog nukleozida (sintetski gvanozinski nukleozid)	Interferira sa sintezom virusne mRNA (širok spektar aktivnosti protiv nekoliko RNA i DNA virusa)	HCV, SARS, MERS

Odobren	Oseltamivir	Inhibitor neuraminidaze	Inhibicija aktivnosti virusne neuraminidaze; sprečavanje pupanja iz stanice domaćina, virusne replikacije i infektivnosti	Virus influenza A
Odobren	Penciklovir/a ciklovir	Analog nukleozida	Sintetički aciklički derivat guanina, što rezultira terminacijom lanca	HSV, VZV
Odobren, u istraživanju	Ganciklovir	Analog nukleozida	Potentni inhibitor herpesvirusne obitelji, uključujući CMV	CMV infekcija u AIDSu
U istraživanju	Favipiravir (T-705)	Analog nukleozida; inhibitor virusne RNA polimeraze	Djelovanje na virusno genetsko kopiranje s ciljem sprečavanja reprodukcije virusa, bez učinka na staničnu sintezu DNA i RNA u domaćina	Ebola, gripa A (H1N1)
Odobren, u istraživanju, odobren u veterini	nitazoksanid	Antiprotozalno sredstvo	Modulacija preživljenja, rasta i proliferacije više ekstracelularnih i intracelularnih protozoa, helminata, anaerobnih i mikroaerofilnih bakterija te virusa	Široki raspon virusa uključujući humane i animalne koronavirusne

## PUŠENJE I KORONAVIRUSNA BOLEST

**Epidemiologija.** Retrospektivne studije na uzorcima bolesnika s koronavirusnom bolešću u tridesetak kineskih provincija (Guan 2020, Cai 2020), ukazale su na pušenje kao bitan predisponirajući čimbenik za kliničku težinu kao i letalitet koronavirusne bolesti. Obje studije ukazale su na to da su **težina simptoma i letalitet viši u pušača i bivših pušača**, a ti bi nalazi mogli ukazati i na neke od čimbenika koji su odgovorni za razliku u odgovoru pojedinih populacijskih skupina na koronavirusnu infekciju (stari nasuprot mlađima, muškarci nasuprot ženama). Tako su autori studije temeljene na medicinskim zapisima 1099 pacijenata iz 30 kineskih provincija (Cai 2020) zaključili da bi **za 'spolnu predispoziciju' za Covid-19 mogla biti odgovorna bitno veća prevalencija pušenja u muškaraca.**

**Biologija uklatko.** Utjecaj pušenja na tijek koronavirusne infekcije u ljudi, uklatko, biološki je temeljen na činjenici da su u mnogim plućnim stanicama (uključujući stanice bronhalnog epitela, alveolarne makrofage, intersticijske fibroblaste i stanice plućnog endotela) nikotinski receptori izraženi zajedno s komponentama RAS-a (renin-angiotenzinski sustav). Aktivacija JAK/STAT signalnih puteva posredovana ACE2 (koji je i ciljni receptor za SARS-CoV-2) dovodi do epigenetskih promjena odgovornih za plućno oštećenje izazvano upalom i aktivacijom proteaza, a ti se putevi aktiviraju i preko nikotinskih receptora.

## TRUDNOĆA I KORONAVIRUSNA BOLEST

Schwartz i suradnici analizirali su medicinska izvješća o tijeku liječenja i zdravstvenim ishodima za 38 trudnica s Covid bolešću liječenih u 5 bolnica u pandemijskom epicentru u Kini, preuzeta iz indeksiranih publikacija. U uzorku od 38 trudnih žena nije bilo slučajeva teške pneumonije niti maternalne smrti. Iako su neke od žena imale **komorbidna stanja ona, kako se čini, nisu rezultirala životnougrožavajućom maternalnom koronavirusnom bolešću.** Komorbidna maternalna stanja kao što su preeklampsija, hipertenzija u trudnoći, intrauterine adhezije, gestacijski dijabetes i atonija uterusa čini se da ne predstavljaju faktore rizika za intrauterinu transmisiju SARS-CoV-2 na fetus.

Gestacijska dob 22 majke iz navedena uzorka, a koje su imale komorbidna maternalna stanja u vrijeme nastupa COVID-19, varirala je između 30 i 40 tjedana i, barem u toj gestacijskoj dobi i u toj skupini **nije bilo povećana rizika za maternalno-fetalni prijenos virusa.** U 30 novorođenčadi koja su testirana na SARS-CoV-2 nije bilo slučajeva infekcije, premda je u neke novorođenčadi bilo perinatalnih komplikacija. Ovaj je nalaz konzistentan s činjenicom da niti u prošlim iskustvima s drugim koronavirusnim infekcijama, MERS-om i SARS-om, nije bilo maternalno-fetalne transmisije u trudnoći.

I ekspertna komisija SZO, koja je u razdoblju od 16-24.2.2020. g bila u posjeti zahvaćenim regijama Kine, u analizi slučajeva 147 trudnih žena s potvrđenom, suspektnom i asimptomatskom koronavirusnom bolešću, zaključila je da **trudnice nisu pod većim rizikom za razvoj teškog oblika Covid-19.**

Na sljedećoj se poveznici mogu naći smjernice za opstetričko liječenje SARS-CoV-2 infekcije u trudnih žena (Favre i sur, 20209): [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30157-2/fulltext#.Xl9nyRMYAv4.twitter](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30157-2/fulltext#.Xl9nyRMYAv4.twitter)

## LIJEČENJE INHIBITIRIMA ANGIOTENZIN-KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA I BLOKATORIMA ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA I KORONAVIRUSNA BOLEST

U pismu uredniku objavljenom u Lancetu 11.3.2020. g Karakiulakis i Roth iznijeli su interpretaciju dostupnih podataka iz tri studije komorbidnih stanja koja su se pokazala faktorima rizika za teži oblik koronavirusne bolesti i smrtni ishod. U studijama Yang i sur, Guan i sur. te Zhang i sur. šećerna bolest, hipertenzija, koronarna bolest, i cerebrovaskularna bolest identificirani su kao obilježja povezana s težim oblikom koronavirusne bolesti i prijemom u bolnicu. Autori su zapazili činjenicu da se navedena stanja često liječe ACE inhibitorima, no liječenje niti u jednoj od navedenih studija nije kao obilježje uključeno u analizu.

SARS-CoV-2 veže se za ciljne stanice putem angiotenzin-konvertirajućeg enzima 2 (ACE2), koji je izražen na epitelnim stanicama pluća, crijeva, bubrega i krvnih žila. Ekspresija ACE2 značajno je povišena u osoba sa šećernom bolešću tip 1 ili 2 koji se liječe ACE inhibitorima ili blokatorima angiotenzinskih receptora (ARB). I hipertenzija liječi se navedenim lijekovima, a izlaganje tim lijekovima dovodi do upregulacije ACE2, do koje može dovesti i upotreba ibuprofena i tiazolidinedioni. I u dijabetesu povećana je ekspresija ACE2, a dodatno ju povećava terapija ACEI i ARB. Povećana ekspresija ACE2 mogla bi facilitirati infekciju koronavirusom i to bi mogao biti jedan od mehanizama odgovornih za povećani rizik razvoja teškog oblika COVID-19 i fatalnih ishoda u osoba s hipertenzijom i dijabetesom. Ovu je hipotezu tek potrebno potvrditi.

Potrebno je istaći i ponešto paradoksalnu činjenicu da su neki autori iznijeli hipotezu da bi se ARB možda mogli koristiti u liječenju koronavirusne bolesti. Iz prekliničkih je studija poznato da su ACE2 značajno downregulirani u različitim animalnim modelima teškog plućnog oštećenja. Također, pokazalo se da farmakološka inhibicija Ang Tip 1 receptora (AT1R) losartanom atenuira teško akutno plućno oštećenje u miša kojem je injiciran glukoprotein korona izdanka SARS-CoV. Ovaj kontrainuitivni nalaz podupiru i rezultati studije u kojoj blokada ACE2 ili genska manipulacija s delecijom Ace2 rezultira egzacerbacijom plućnog oštećenja i smanjenim preživljenjem životinje u infekciji RSV. Zaključno, čini se da je ACE2 protektivan u plućnom oštećenju tijekom koronavirusne infekcije.

Više stručnih društava u međuvremenu izdalo je preporuke u odnosu na pitanje o potrebi i svrhovitosti korekcije odnosno zamjene terapije u osoba koje uzimaju ACEI i ARB, s napomenom da sadašnji status znanstvenih dokaza takvu zamjenu terapije ne opravdava, a neke bi pacijente takva korekcija mogla izložiti i zdravstvenim rizicima. Međutim, preporuke se temelje na **pretpostavci manje štete u odsutnosti konkluzivnih dokaza**, i za njih zasad također nema znanstvenih dokaza.

## OSOBE KOJE UZIMAJU IMUNOMODULATORNE LIJEKOVE

Imunokompromitirani pacijenti s COVID-19 u povećanom su riziku za razvoj teških oblika bolesti, i odluku o prestanku primjene prednizona, bioloških lijekova ili drugih imunosupresivnih lijekova u kontekstu infekcije potrebno je donijeti za svaku osobu posebno. Za osobe čija podležea stanja zahtijevaju liječenje tim lijekovima a u njih aktualno nema dokaza za COVID-19, nema dokaza da je rutinski prestanak primjene tih lijekova povezan s dobrobiti. Također, prestanak primjene navedenih lijekova može dovesti do izostanka kliničkog učinka kada se naknadno ponovno uvedu.

## SKRINING I PREVENCIJA U POPULACIJI

### Definicije.

**Suspektni Covid-19, potvrđeni Covid-19, klasterirani slučajevi:** vidjeti gore.

**Bliski kontakt.** Osoba koja ima jedan od sljedećih kontakata nakon nastupa bolesti u osobe s potvrđenim Covid-19: (1) osobe koje žive, studiraju, rade ili imaju bliski kontakt s potvrđenim slučajevima, ili drugi bliski kontakti kao što su bliski rad ili zajednička učionica ili život u zajedničkoj kući s osobom s potvrđenim Covid-19; (2) medicinsko/sestrinsko osoblje i osobe koje s njima žive – osobe koje su liječile, posjećivale ili njegovale osobu s potvrđenim Covid-19, ili drugo osoblje koje je imalo sličan bliski kontakt s osobom s potvrđenim Covid-19 kao što je pružanje njege ili liječenja, posjećivanje ili boravak u zatvorenom okolišu zajedno s osobom s potvrđenim Covid-19; drugi pacijenti ili njegovatelji koji su u istoj prostoriji s osobom s potvrđenim Covid-19; (3) osobe koje su imale bliski kontakt s pacijentima u prijevoznom sredstvu uključujući one koji su njegovali osobu u prijevoznom sredstvu; osobe koje su pratile pacijenta (obitelj, prijatelji); drugi putnici i prometno osoblje za koje se smatra da su vjerojatno imale bliski kontakt s pacijentima, prema istraživanju i evaluaciji; (4) druge okolnosti koje se smatraju bliskim kontaktima osobe koja je imala bliski kontakt s pacijentima, prema profesionalnom istraživanju i evaluaciji.

**Suspektna ekspozicija.** Osobe sa suspektnom ekspozicijom jesu one koje su se izložile bez učinkovite zaštite procesiranju, prodaji, rukovanju, distribuciji ili administraciji divljih životinja, materijala i okoliša koji su pozitivni na SARS-CoV-2.

#### Prevenција.

1. Osobe s bliskim kontaktom i suspektnom ekspozicijom
2. Pacijenti sa suspektnom SARS-CoV-2 infekcijom
3. Prevenција za putnike

#### Preporuke za osobe s bliskim kontaktom i osobe sa suspektnom ekspozicijom

br	Preporuka	Snaga preporuke
1	Strogo se pridržavajte opservacijskog perioda od 14 dana, i u bolnicu krenite ukoliko se pojave simptomi (vrućica, kašalj itd.)	jaka
2	Ukoliko je to dostupno, unaprijed informirajte bolnicu u koju idete kako bi se uputilo vozilo i dovezao pacijent sa simptomima.	slaba
3	Pacijenti trebaju nositi maske N95 (prioritetna strategija)	jaka
4	Upotreba kirurške maske (alternativna strategija)	slaba
5	Izbjegavati upotrebu javnog transporta pri dolasku u bolnicu, odabrati sanitetski prijevoz ili privatno vozilo, otvoriti prozore na vozilu radi prozračivanja na putu u bolnicu (prioritetna strategija)	jaka
6	Za vrijeme hodanja na ulici ili čekanja u bolnici, nastojati ostati udaljen od drugih ljudi (najmanje 1 m) i nositi masku.	jaka
7	Članovi obitelji u pratnji osobe koja dolazi na pregled odmah trebaju slijediti preporuke za nadzor bliskih kontakata	jaka
8	Bolnica treba biti obaviještena prije dolaska suspektnih kontakata u bolnicu. Vozilo koje je korišteno treba očistiti s dezinficijensom koji sadrži klor u koncentraciji 500 mg/L, a prozor treba biti otvoren zbog ventilacije.	jaka

#### Kriteriji za definiciju pacijenata sa suspektnim blagim simptomima

Br	Definicija suspektnog pacijenta s blagim simptomima
1.	Kućna izolacija i njega nakon procjene koju je obavio liječnik (zlatni standard)
2.	Vrućica <38°C
3.	Vrućica se sama može sniziti
4.	Nema dispneje niti astme
5.	Sa ili bez kašlja
6.	Nema podležeće kronične bolesti npr. srčane, plućne ili bubrežne

## LITERATURA

Ashour HM, Elkhatib WF, Rahman MM, Elshabrawy HA. (2020) Insights into the Recent 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in Light of Past Human Coronavirus Outbreaks. *Pathogens*. 2020 Mar 4;9(3). pii: E186. doi: 10.3390/pathogens9030186.

Cai H (2020) Sex difference and smoking predisposition in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med*. [Lancet Respir Med](#). 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30117-X. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30117-X. [Epub ahead of print]

Cascella M et al (2020) Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020-. 2020 Mar 8.

Chan KW et al (2020) COVID-19: An Update on the Epidemiological, Clinical, Preventive and Therapeutic Evidence and Guidelines of Integrative Chinese-Western Medicine for the Management of 2019 Novel Coronavirus Disease. *Am J Chin Med*. 2020 Mar 13:1-26. doi: 10.1142/S0192415X20500378. [Epub ahead of print]

Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition)

Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. (2020) Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4:105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]

Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. (2020) New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 11:105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print]

Driggin E et al (2020) Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Mar 18. pii: S0735-1097(20)34637-4. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031. [Epub ahead of print]

Fang L, Karakiulakis G, Roth M. (2020) Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 Mar 11. pii: S2213-2600(20)30116-8. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8. [Epub ahead of print]



- Favre G, Pomar L, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Baud D. (2020) Guidelines for pregnant women with suspected SARS-CoV-2 infection. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mar 3. pii: S1473-3099(20)30157-2. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30157-2. [Epub ahead of print]
- Guan W et al (2020) Comorbidity and its impact on 1,590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *medRxiv*
- Guo YR (2020) The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- Gurwitz D. (2020) Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020 Mar 4. doi: 10.1002/ddr.21656. [Epub ahead of print]
- Han, Qingmei et al.(2020) Coronavirus 2019-nCoV: A brief perspective from the front line *Journal of Infection*, Volume 80, Issue 4, 373 - 377
- He F, Deng Y, Li W. (2020) Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020 Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766. [Epub ahead of print]
- Ji Y, Ma Z, Peppelenbosch MP, Pan Q (2020) Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availability. *Lancet Glob Health.* 2020 Apr;8(4):e480. doi: 10.1016/S2214-109X(20)30068-1. Epub 2020 Feb 25.
- Jin, Y., Cai, L., Cheng, Z. *et al.* A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Med Res* 7, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. (2020) Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 4. pii: S1684-1182(20)30040-2. doi:10.1016/j.jmii.2020.02.012. [Epub ahead of print]
- Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR (2020) Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar;55(3):105924. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105924. Epub 2020 Feb 17.
- Legido-Quigley H. et al (2020) Are high-performing health systems resilient against the COVID-19 epidemic? *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):848-850. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30551-1. Epub 2020 Mar 6.
- Leung C (2020) Clinical features of deaths in the novel coronavirus epidemic in China. *Rev Med Virol.* 2020 Mar 16:e2103. doi: 10.1002/rmv.2103. [Epub ahead of print]
- Li Q et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2020 Jan 29
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. (2020) The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020 Feb 27. doi: 10.1002/jmv.25728. [Epub ahead of print]
- Liang T (Ed) (2020) Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine: Hangzhou
- Lu, Qi & Shi, Yuan. (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *Journal of Medical Virology.* 10.1002/jmv.25740.
- Martinez MA (2020) Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020 Mar 9. pii: AAC.00399-20. doi: 10.1128/AAC.00399-20. [Epub ahead of print]
- Mc Intosh k (2020) Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate.* Pregledano 28.3.2020. [https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid-19-2019-novel-coronavirus-the-basics&source=search\\_result&selectedTitle=1-150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19?search=covid-19-2019-novel-coronavirus-the-basics&source=search_result&selectedTitle=1-150&usage_type=default&display_rank=1)
- Mizumoto K, Chowell G. (2020) Estimating Risk for Death from 2019 Novel Coronavirus Disease, China, January-February 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020 Mar 13;26(6). doi: 10.3201/eid2606.200233. [Epub ahead of print]
- Olds JL, Kabbani N. (2020) Is nicotine exposure linked to cardiopulmonary vulnerability to COVID-19 in the general population? *FEBS J.* 2020 Mar 18. doi: 10.1111/febs.15303. [Epub ahead of print]
- Perico L, Benigni A, Remuzzi G. (2020) Should COVID-19 Concern Nephrologists? Why and to What Extent? The Emerging Impasse of Angiotensin Blockade. *Nephron.* 2020 Mar 23:1-9. doi: 10.1159/000507305. [Epub ahead of print]
- Phan T (2020) Genetic diversity and evolution of SARS-CoV-2. *Infect Genet Evol.* 2020 Feb 21;81:104260. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104260. [Epub ahead of print]
- Remuzzi A, Remuzzi G. (2020) COVID-19 and Italy: what next? *Lancet* published online march 13 2020 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30627-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30627-9)
- Rodriguez-Morales, et al. (2020). Clinical, Laboratory and Imaging Features of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. 10.20944/preprints202002.0378.v3.

- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China *Intensive Care Med.* 2020 Mar 3. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x. [Epub ahead of print]
- Schwartz DA (2020) An Analysis of 38 Pregnant Women with COVID-19, Their Newborn Infants, and Maternal-Fetal Transmission of SARS-CoV-2: Maternal Coronavirus Infections and Pregnancy Outcomes. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Mar 17. doi: 10.5858/arpa.2020-0901-SA. [Epub ahead of print]
- Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. (2020) Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol.* 2020 Feb 25. doi: 10.1002/jmv.25722. [Epub ahead of print]
- Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. (2020) Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020 Mar 18;10(1):33. doi: 10.1186/s13613-020-00650-2.
- Thomson G (2020) COVID-19: social distancing, ACE 2 receptors, protease inhibitors and beyond? *Int J Clin Pract.* 2020 Mar 18:e13503. doi: 10.1111/ijcp.13503. [Epub ahead of print]
- Wang LS<sup>1</sup>, Wang YR<sup>2</sup>, Ye DW<sup>3</sup>, Liu QQ<sup>4</sup>. (2020) A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 Mar 19:105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948. [Epub ahead of print]
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G. (2020) Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0. Epub 2020 Feb 4.
- Wu Z, McGoogan JM. (2020) Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print]
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, Ji R, Wang H, Wang Y, Zhou Y. (2020) Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020 Mar 12. pii: S1201-9712(20)30136-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017. [Epub ahead of print]
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. (2020) Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print]
- Yuan M, Yin W, Tao Z, Tan W, Hu Y (2020) Association of radiologic findings with mortality of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *PLoS One.* 2020 Mar 19;15(3):e0230548. doi: 10.1371/journal.pone.0230548. eCollection 2020.
- Zhou F et al (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 11. pii: S0140-6736(20)30566-3. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3. [Epub ahead of print]