

Covid-19 a reumatické choroby

Lenka Turoňová^{1,2}, Martina Kostková^{1,2}, Pavol Dvoran¹

¹Klinika detí a dorastu, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

²Detská reumatologická ambulancia pri KDaD UNM a Centrum pre indikáciu a aplikáciu biologickej liečby pediatrickým pacientom s rezistentnými formami zápalových reumatických chorôb UNM, Martin

Za predpokladu iatrogénneho zvýšenia infekčného rizika v súvislosti s užívaním vysokodávkových kortikosteroidov či imunosupresív podmieňuje pandémia Covid-19 (v porovnaní s bežnou populáciou) celkom určite liečebnú stratégiu detských reumatických ochorení. Autori kriticky analyzujú dostupné dôkazy o pozitívnom alebo negatívnom účinku imunosupresívnych liekov bežne používaných v liečbe reumatických chorôb s cieľom optimalizovať súčasný prístup k pacientom.

Kľúčové slová: Covid-19, reumatické choroby, imunosupresívna liečba, detský vek

Covid-19 and rheumatic diseases

Assuming an iatrogenic increase in infectious risk associated with the use of high-dose corticosteroids or immunosuppressants, the pandemic of COVID-19 (compared to the general population) certainly determines the treatment strategy of pediatric rheumatic diseases. The authors critically analyze available evidence of the positive or negative effect of immunosuppressive drugs commonly used in the treatment of rheumatic diseases in order to optimize the current approach to patients.

Keywords: COVID-19, rheumatic diseases, immunosuppressive treatment, childhood

Pediatrics (Bratisl.) 2020; 15 (2): 136-139

ÚVOD

Vynímajúc aktuálnu situáciu celosvetovej pandémie koronavírusovej choroby 2019 (Covid-19) sme za posledné dve desaťročia zaznamenali dve významné ohniská ťažkej koronavírusovej choroby: tzv. *Severe acute respiratory syndrome* (SARS-CoV) v roku 2003⁽¹²⁾ a *Middle East respiratory syndrome* (MERS) v roku 2012⁽⁷⁾. Od decembra 2019 sa v Číne ako príčinný agens tzv. koronavírusovej choroby 2019 (Covid-19) objavil nový koronavírus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2*). Ochorenie sa prejavuje najmä kašľom, dyspnoe, horúčkou, vysokou prevalenciou závažných pneumónií s potenciálnym poškodením životne dôležitých orgánov (srdce, pečeň či obličky) a v prípade komplikácií sa môže skončiť úmrtím. K 30. 3. 2020 v súvislosti s pandemiou Covid-19 evidujeme celosvetovo 857 487 prípadov nákazy, z toho 42 114 úmrtí pri postihnutí 202 krajín⁽⁴¹⁾. Pri nejasnom odhade prevalencie Covid-19 v detskej populácii vychádzame predovšetkým z rozsiahlej kohortovej štúdie čínskych autorov (44 672 prípadov), ktorá uvádza, že z celkového počtu 2,1 % bolo mladších ako 20 rokov a 1,2 % asymptomatických⁽²⁶⁾. Vo vzťahu k optimistickým pohľadom na prevalenciu a prognózu ochorenia v detskom veku je však rozumnejšie zachovať si (aspoň zatiaľ) určitú rezervovanosť. Komplexné vyhľadávanie literatúry síce ukazuje, že ochorenia SARS a MERS boli u detí veľmi zriedkavé⁽¹⁾, je však veľmi pravdepodobné, že oproti Covid-19 sa ich dopad na detskú populáciu významne zmiernil krátkym trvaním epidémie (SARS) a striktnou cestou prenosu nákazy (MERS). Z minulých skúseností so závažnou koronavírusovou infekciou tiež dobre vieme, že hoci krátkodobé výsledky detí, ktoré sa zotavili zo SARS, boli spočiatku uspokojivé, u niektorých choroba spôsobila závažné poškodenie vitálnych orgánov po 6 mesiacoch⁽²⁰⁾.

Covid-19 vo vzťahu k imunosupresívnej liečbe reumatických ochorení

V súvislosti s epidemiologickou situáciou vzniká v reumatológii nevyhnutná potreba čo najlepšie definovať kontroverzný vzťah Covid-19 a imunosupresívnej medikácie. Pacientov so zápalovými reumatickými chorobami (ZRCH) možno vo všeobecnosti považovať za potenciálne ohrozenú skupinu obyvateľstva. Vzťah medzi ZRCH a infekčnými chorobami je veľmi komplexný a dá sa interpretovať dvoma rôznymi smermi. Na jednej strane rýchle a nekontrolované šírenie epidémie môže jednoznačne vyvolať obavy z iatrogénneho zvýšenia rizika infekcie v spojitosti s chronickým užívaním imunosupresívnych liečiv (kortikosteroidy, syntetické či biologické lieky modifikujúce chorobu)⁽⁵⁾, na strane druhej nekontrolovaná aktivita reumatického ochorenia môže zvýšiť infekčné riziko závažne a vždy. Vysoká aktivita ZRCH totiž patrí medzi najsenzitívnejšie úplne konkrétne nezávislé prediktory akejkoľvek infekcie. V prospektívnej kohortovej štúdiu autorov Franklin a kol. vykonanej na 2 108 pacientoch so zápalovou polyartritídou sa napríklad uvádza 2- až 4-násobne vyššie riziko infekcií vyžadujúcich si hospitalizáciu v porovnaní so zdravou populáciou⁽¹⁶⁾. Autori Doran a kol. opisujú v porovnaní so zdravou populáciou u pacientov s reumatoidnou artritídou (RA) nielen signifikantne vyššie riziko infekcií vyžadujúcich si hospitalizáciu (RR 1,88, 95 % CI 1,71 – 2,07), ale i signifikantne vyššie riziko závažných infekcií (RR 1,53, 95 % CI 1,41 – 1,65)⁽¹³⁾. V tomto kontexte sa u pacientov s RA tiež odhaduje, že každé zvýšenie aktivity choroby o 0,6 jednotky DAS28 (*disease activity score*) zodpovedá 25-percentnému zvýšeniu počtu infekcií vyžadujúcich si hospitalizáciu⁽⁴⁾. Pacienti so systémovým lupus erythematosodes (SLE) s indexom aktivity ochorenia (*SLE Disease Activity Index/SLEDAI*) vyšším

ako 4 majú pravdepodobnosť vzniku akútnej infekcie dokonca vyššiu až o 71,5 %⁽⁹⁾. Na začiatku pandémie je preto prvoradou povinnosťou každého reumatológa zabrániť svojvoľnému prerušeniu užívania bazálnej medikácie pacientom. Ako presvedčivý argument v prospech adhérence k bazálnej liečbe ZRCH pripomíname, že niektoré dlhodobo užívané lieky, napríklad chlorochín a hydroxychlorochín, majú vo všeobecnosti dobre poznané antivírusové účinky⁽⁹⁾ a využívajú sa aj v protokolárnej liečbe SARS-CoV-2 pneumónií⁽⁶⁾. Okrem toho sa v manažmente agresívneho priebehu infekcie SARS-CoV-2 s rozvojom do ARDS (*acute respiratory distress syndrome*) javí ako veľmi slubné použitie blokátorov interleukínu-6 (IL-6)⁽³⁹⁾.

Kortikosteroidy a nesteroidové antireumatiká (NSAID)

Už viac ako 70 rokov sa kortikosteroidy (CS) považujú v manažmente reumatických ochorení za kľúčové – jednak v navodení remisie ZRCH a jednak ako premostujúca terapia na zvládnutie relapsu či do nástupu účinku liekov modifikujúcich chorobu⁽³⁵⁾. Aj keď je účinnosť CS v rýchlom potlačení zápalu dobre známa⁽³⁷⁾, ich nevýhodou je široké spektrum nežiaducich udalostí vrátane závažných infekcií a vysokého rizika rozvoja komorbidít, ktoré ďalej zvyšujú riziko infekcie⁽²⁴⁾. Mnohé kohortové štúdie uvádzajú zvýšený výskyt infekcií u reumatických pacientov liečených CS v závislosti od dávky⁽¹¹⁾. Väčšina týchto infekčných udalostí je síce bakteriálnej etiológie, ale opisuje sa aj zvýšené riziko závažných vírusových infekcií⁽⁴²⁾. Na jednej strane CS inhibujú imunitnú odpoveď a oneskorujú klírens patogénu, zatiaľ čo na druhej strane potláčajú zápalovú reakciu hostiteľa, ktorá je v prípade vírusových infekcií dýchacích ciest hlavnou príčinou poškodenia pľúc a výskytu ARDS⁽³⁸⁾. Posledne uvádzaný argument bol dôvodom skusného využitia CS v liečbe MERS⁽²⁾ a SARS⁽³⁶⁾ u pacientov s difúznym alveolárnym poškodením⁽²³⁾. Literárne dáta však upozorňujú na prevažne negatívny vplyv takejto liečby. Podobne pri systematickom preskúmaní recentnej metaanalýzy vrátane desiatich observačných štúdií (n = 6 548) u pacientov s chrípkou sa u liečených CS zaznamenala vyššia miera úmrtnosti (RR 1,75, 95 % CI 1,3 – 2,4; p = 0,0002), zvýšený výskyt sekundárnej bakteriálnej alebo plesňovej infekcie (RR 2,0, 95 % CI 1 – 3,8; p = 0,04) a dlhší pobyt na jednotke intenzívnej starostlivosti (priemerný rozdiel 2,1, 95 % CI 1,2 – 3,1; p < 0001)⁽²⁵⁾. Okrem toho metaanalýza štúdií zaoberajúcich sa liečbou ARDS nepreukázala dostatok dôkazov, ktoré by viedli k jednoznačným odporúčaniam liečby ARDS kortikosteroidmi⁽²¹⁾. Pravdepodobne nemožno teda ani očakávať, že pacienti s infekciou Covid-19 budú mať z CS terapie úžitok. Predbežné usmernenie WHO (Svetová zdravotnícka organizácia) o klinickom manažmente infekcie Covid-19 v skutočnosti ani použitie CS v liečbe Covid-19 neodporúča (ak nie je nevyhnutné z iného dôvodu)⁽⁴³⁾.

Liečba NSAID v súvislosti s Covid-19 je stále kontroverzná. Ukazuje sa (u diabetických potkanov), že ibuprofén vyvoláva nadmernú expresiu ACE2 (enzým konvertujúci angiotenzín 2) a tento účinok by teoreticky mohol zvýšiť citlivosť a zhoršiť klinický priebeh infekcie Covid-19 u liečených pacientov⁽¹⁴⁾. Zatiaľ však ide skôr o hypotézu, ktorá nemá doposiaľ dôkaz v klinickej medicíne.

Chemické lieky modifikujúce chorobu (csDMARDs)

Najkomplexnejšou analýzou infekčného rizika u pacientov liečených csDMARDs je retrospektívna dlhodobá štúdia popullačnej kohorty RA u 27 710 pacientov⁽¹⁹⁾. Použitie csDMARD bez kortikosteroidov bolo spojené len s miernym zvýšením rizika ľahkej infekcie (RR 0,90, 95 % CI 0,88 – 0,93) a nebolo spojené so zvýšeným rizikom infekcie závažnej (RR 0,92, 95 % CI 0,85 – 1). Podobne ďalšia retrospektívna analýza preukázala len mierne riziko infekcie vyžadujúcej si hospitalizáciu pri metotrexáte (RR 0,81, 95 % CI 0,70 – 0,93) a hydroxychlorochínu (RR 0,74, 95 % CI 0,62 – 0,89)⁽³⁴⁾. Recentný systematický prehľad s metaanalýzou rozsiahlych štúdií však zvýšené riziko infekcie u pacientov, ktorí dostávali izolovane metotrexát, nepotvrdil (RR 1,14; 95 % CI, 0,98 – 1,34)⁽¹⁸⁾.

Chlorochín a hydroxychlorochín: V klinicky prípustných koncentráciách je chlorochín schopný zvýšiť endozomálne pH potrebné na fúziu vírusu a bunky, inhibovať aktivitu vírusového receptora a interferovať s terminálnou glykozyláciou bunkového receptora ACE 2⁽¹⁰⁾. Nedávno sa v štúdiu in vitro založenej na farmakokinetických modeloch preukázalo, že hydroxychlorochín je trikrát účinnejší ako chlorochín. Najlepším terapeutickým modelom sa zdá perorálna úvodná dávka 400 mg dvakrát denne, po ktorej nasleduje udržiavacia dávka 200 mg podávaná dvakrát denne počas 4 dní⁽⁴⁵⁾.

Biologické DMARDs (bDMARDs): Riziko infekcie pozorované u pacientov liečených bDMARDs sa vo všeobecnosti považuje za vyššie (od 1,5- do 2-násobku) v porovnaní s csDMARDs⁽²²⁾. Tieto dôkazy sa opakovali vo väčšine randomizovaných⁽²⁷⁾ a observačných registračných štúdií^(3,15,28) a boli potvrdené nedávnou metaanalýzou, ktorá preukázala, že toto riziko sa v súvislosti s používaním bDMARDs zvyšuje pri vyšších ako odporúčaných dávkach⁽³²⁾ a tiež kombináciou s bežnými csDMARDs. Na základe výsledkov porovnávacích metanalýz sa za najbezpečnejšie bDMARD, pokiaľ ide o infekčné riziko, považuje abatacept⁽³³⁾. Údaje zamerané konkrétne na vírusové respiračné infekcie v kohorte bDMARD sú stále veľmi obmedzené. Výskyt chrípkových infekcií pozorovaných v kohorte 159 talianskych pacientov liečených bDMARDs počas chrípkovej sezóny 2009 – 2010 bol vyšší ako hodnota uvedená v širokej vzorke talianskej populácie za rovnaké obdobie, aj keď nedošlo k žiadnym závažným komplikáciám ani hospitalizáciám⁽⁶⁾.

Anti-IL-1 a anti-IL-6 liečba: Patogeneticky je progresia poškodenia pľúc do ARDS spojená s upreguláciou prozápalových cytokínov a chemokínov, známych ako syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS), so vzorcom veľmi podobným sekundárnej hemofagocytovej lymfohistiocytóze (sHLH). sHLH je nedostatočne rozpoznávaný hyperzápalový syndróm charakterizovaný masívnou a fatálnou hypercytokinémiou s multiorgánovým zlyhaním, ktorý sa často spúšťa vírusovými infekciami⁽⁴⁶⁾. Medzi hlavné klinické príznaky sHLH patrí perzistentná horúčka, hyperferritinémia, pancytopenia a pľúcne postihnutie (vrátane ARDS), ktoré sa vyskytuje približne u 50 % pacientov⁽²⁹⁾. Pri najťažších infekciách Covid-19 bol hlásený cytokínový profil pripomínajúci sHLH, ktorý sa vyznačuje zvýšenými hladinami mnohých cytokínov, ako je interleukín-1 p (IL-1 p), IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, *tumor necrosis factor-alfa* (TNF) a chemokíny ako (CXC-chemokínový ligand 10 (CXCL10) a CC-chemokínový ligand 2 (CCL2)⁽⁴⁰⁾. Terapeutické zvládnutie tejto cytokínovej búrky je jedna z hlavných a neuspokojených potrieb týkajúcich sa manažmentu agresívneho priebehu

Covid-19. Skutočnosť, že IL-6 a IL-1 v tomto procese zohrávajú kľúčovú úlohu, naznačuje potenciálne využitie ich blokátorov ako možnosti liečby intersticiálnej pneumónie súvisiacej s SARS-CoV2. Údaje z 3. fázy randomizovanej kohortovej štúdie s anti-IL-1 (anakinra) pri sepe preukázali významný prínos u pacientov s hyperinflamáciou bez zvýšených nežiaducich účinkov⁽³⁰⁾. Malá retrospektívna štúdia na 21 pacientoch postihnutých závažným Covid-19 preukázala, že anti-IL-6 (tocilizumab) zlepšil abnormality na CT skene a saturáciu kyslíkom, pričom u väčšiny pacientov bolo normalizované CRP a hodnota lymfocytov⁽⁴⁴⁾. V Číne bola schválená multicentrická randomizovaná kohortová štúdia s tocilizumabom u pacientov s pneumóniou Covid-19 a so zvýšenými hladinami IL-6 (ChiCTR2000029765). V Taliansku schválila tocilizumab Talianska kontrolná lieková agentúra (AIFA) u 330 pacientov s pneumóniou a so skorým respiračným zlyhaním (v rámci štúdie TOCIVID-19).

TNF-alfa inhibítory: Ako už bolo opísané, infekcia SARS-Cov-2 sa spája so zníženou reguláciou expresie ACE2, spojenou so zvýšenou aktivitou systému renín – angiotenzín zodpovedného za poškodenie pľúc. Vírusový proteín je navyše schopný indukovať uvoľňovanie ektodomény ACE2, ktorá je závislá od enzýmu konvertujúceho TNF-alfa (TACE), čo je rozhodujúce pre preniknutie vírusu do bunky⁽¹⁷⁾. Keďže sa zdá, že tento proces je prísne spojený s produkciou TNF-alfa, predpokladá sa, že použitie inhibítorov TNF môže byť účinné v liečbe infekcie SARS-CoV2 s poškodením orgánov⁽³¹⁾. Štúdia hodnotí účinnosť adalimumabu v liečbe Covid-19 a bola nedávno zaregistrovaná v čínskom registri klinického skúšania (ChiCTR2000030089).

Záver

Treba si pripustiť, že v súčasnosti nemáme dostatok informácií o SARS-CoV-2 infekcii u pacientov s autoimunitnými či autoinflamatornými ochoreniami, liečených imunosupresívami. Relevantnejšie údaje o výskyte Covid-19 u reumatologických pacientov poskytne až sumarizácia výstupov viacerých krajín. Najlepšia stratégia terapeutického manažmentu reumatických ochorení počas Covid-19 pandémie preto stále ostáva nejasná. Účelom tohto príspevku je snaha poskytnúť skôr prehľad o výške rizika vírusovej infekcie reumatických pacientov vo všeobecnosti – s osobitným zameraním na poznatky o súčasnej pandémii a používaní antireumatických liekov v kontexte liečby Covid-19. Na základe klinických dát uverejnených k dnešnému dňu pre nové a predošlé ohniská nákazy Covid-19 môžeme konštatovať len toľko, že zatiaľ neexistuje žiaden presvedčivý dôkaz o tom, že pacienti s reumatickými chorobami sú náchylnejší na infekciu Covid-19. Môžeme tak usudzovať len z empirie – na základe vedomostí o priebehu iných závažnejších vírusových ochorení

u detí liečených imunosupresívami, často vysokými dávkami a/alebo aj kombináciou imunosupresívnych liekov. Považujeme tiež za nevyhnutné zdôrazniť, že pacienti so závažným systémovým ochorením môžu vykazovať v súvislosti so základnou ZRCH známky ťažkého postihnutia (často viacerých) vitálne dôležitých orgánových systémov, pričom asociované orgánové postihnutie, najmä pľúcne a srdcovo-cievne, je poznaným a pravdepodobne jedným z najzávažnejších rizikových faktorov ťažkého priebehu a mortality na Covid-19. U pacientov s vaskulitídami alebo s aktívnym závažným systémovým ochorením tak môže byť mechanická ventilácia obzvlášť náročná. Špecifické riziko tak predpokladá prítomnosť orgánového postihnutia v súvislosti so systémovou ZRCH – ako je intersticiálna choroba pľúc/pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, glomerulonefritída/poškodenie obličiek, postihnutie srdca alebo pečene či neutropénia, alebo slabosť respiračného svalstva pri aktívnej myozitíde.

- Samovoľná detrakcia alebo prerušenie bazálnej liečby počas pandémie Covid-19 môže mať za následok vzplanutie základnej ZRCH, teda znamená vyššie riziko (akejkoľvek) infekcie vždy.
- Na základe uznesenia SRS (Slovenská reumatologická spoločnosť) a odporúčaní PRES (Paediatric Rheumatology European Society) či EULAR (The European League Against Rheumatism) a po vyhodnotení pomeru riziko/benefit samovoľne prerušovať liečbu pacientom neodporúčame! Neodporúča sa ani bazálnu liečbu detrahovať.
- Neexistuje presvedčivý dôkaz o tom, že imunosuprimovaní pacienti s reumatickými chorobami sú náchylnejší na infekciu Covid-19, avšak môžeme tak predpokladať z empirie pri iných závažnejších vírusových ochoreniach.
- Osobitné poznatky o súčasnej pandémii na druhej strane uvádzajú protokolárne využitie hydroxychlorochínu v liečbe pneumónií SARS-Cov-2 a odhaľujú sľubné možnosti využitia niektorých biologických antireumatických liekov, ako sú anti-IL-6 (tocilizumab), anti-IL-1 (anakinra) a niektoré liečivá anti-TNF-alfa.

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti: nemáme potenciálny konflikt záujmov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lenka Turoňová, PhD.
Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
e-mail: lenosko@centrum.sk

Literatúra

1. AL-TAWFIQ J.A., KATTAN R.F., MEMISH Z.A. Middle East respiratory syndrome coronavirus disease is rare in children: an update from Saudi Arabia. *World J Clin Pediatr* 5, 2016, s 391-96.
2. ARABI Y.M., MANDOURAH Y., AL-HAMEED F., SINDI A.A., ALMEKHLAFI G.A., HUSSEIN M.A. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Resp Crit Care*. 197, 2018, s. 757-767.
3. ATZENI F., SARZI-PUTTINI P., BOTSIOS C., CARLETTO A., CIPRIANI P., FAVALLI E.G., FRATI E., FOSCHI V., GASPARINI S., GIARDINA A., GREMSE E., IANNONE F., SEBASTIANI M., ZIGLIOLI T., BIASI D., FERRI C., GALEAZZI M., GERLI R., GIACOMELLI R., GORLA R., GOVONI M., LAPADULA G., MARCHESONI A., SALAFFI F., PUNZI L., TRIOLO G., FERRACIOLI G. Long-term anti-TNF therapy and the risk of serious infections in a cohort of patients with rheumatoid arthritis: comparison of adalimumab, etanercept and infliximab in the GISEA registry. *Autoimmun Rev*. 12, 2012, s. 225-229.
4. AU K., REED G., CURTIS J.R., KREMER J.M., GREENBERG J.D., STRAND V., FURST D.E., CORONA INVESTIGATORS. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 70, 2011, s. 785-791. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.128637>
5. BARRETT O., ABRAMOVICH E., DREIHER J., NOVACK V., ABU-SHAKRA M. Short- and long-term mortality due to sepsis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 37, 2017, s. 1021-1026. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3694-5>
6. BELLO S.L., SERAFINO L., BONALI C., TERLIZZI N., FANIZZA C., ANECHINO C., LAPALDULA G. Incidence of influenza-like illness in a cohort of patients affected by chronic inflammatory rheumatism and treated with biological agents. *Reumatismo*, 64 (2012), pp. 299-306, doi: 10.4081/reumatismo.2012.299

7. CAUCHEMEZ S., FRASER C., VAN KERKHOVE M. D., DONNELLY C. A., RILEY S., RAMBAUT A., ENOUF V., VAN DER WERF S., FERGUSON N. M. Middle East respiratory syndrome coronavirus: quantification of the extent of the epidemic, surveillance biases, and transmissibility. *Lancet Infect Dis* 14, 2014; s. 50-56.6
8. COLSON P., ROLAIN J.M., LAGIER J.C., BROUQUI P., RAOULT D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 41, 2020, 105932. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105932>
9. DANZA A., RUIZ-IRASTORZA G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 22, 2013, s. 1286-1294. <https://doi.org/10.1177/0961203313493032>
10. DEVAUX C. A., ROLAIN J. M., COLSON P., RAOULT D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Ag*, 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938
11. DIXON W.G., SUISSA S., HUDSON M. The association between systemic glucocorticoid therapy and the risk of infection in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analyses. *Arthritis Res Ther*. 13, 2011, R139. Published 2011 Aug 31. doi:10.1186/ar3453
12. Donnelly C.A., Ghani A.C., Leung G.M., Hedley A.J., Fraser C., Riley S., Abu-Raddad L.J., Ho L.M., Thach T.Q., Chau P., Chan K.P., Lam T.H., Tse L.Y., Tsang T., Liu S.H., Kong J.H., Lau E.M., Ferguson N.M., Anderson R.M. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 361, 2003, s. 1761-1766.
13. DORAN M.F., CROWSON C.S., POND G.R., O'FALLON W.M., GABRIEL S.E. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 46, 2002, s. 2287-2293.
14. FANG L., KARAKIULAKIS G., ROTH M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med*. 2020 doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8
15. FAVALLI E.G., DESIATI F., ATZENI F., SARZI-PUTTINI P., CAPORALI R., PALAVICINI F.B., GORLA R., FILIPPINI M., MARCHESONI A. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients. *Autoimmun Rev*. 8, 2009, s. 266-273.
16. FRANKLIN J., LUNT M., BUNN D., SYMMONS D.P.M., SILMAN A.J. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis*. 66, 2007, s. 308-312.
17. HAGA S., YAMAMOTO N., NAKAI-MURAKAMI C., OSAWA Y., TOKUNAGA K., SATA T., YAMAMOTO N., SASAZUKI T., ISHIZAKA Y. Modulation of TNF- α converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105, 2008, s. 7809-7814.
18. IBRAHIM A., AHMED M., CONWAY R., CAREY J.J. Risk of infection with methotrexate therapy in inflammatory diseases: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 8, 2018, 15. doi: 10.3390/jcm8010015
19. LACAILLE D., GUH D.P., ABRAHAMOWICZ M., ANIS A.H., ESDAILE J.M. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 59, 2008, s. 1074-1081.
20. LEUNG C.W., KWAN Y.W., KO P.W., CHIU S.S., LOUNG P.Y., FONG N.C., LEE L.P., HUI Y.W., LAW H.K., WONG W.H., CHAN K.H., PEIRIS J.S., LIM W.W., LAU Y.L., CHIU M.C. Severe acute respiratory syndrome among children. *Pediatrics* 113, 2004, s. 535-543.
21. LEWIS S.R., PRITCHARD M.W., THOMAS C.M., SMITH A.F. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 7, 2019 doi: 10.1002/14651858.CD004477.pub3.
22. LISTING J., GERHOLD K., ZINK A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 52, 2012, s. 53-61, doi: 10.1093/rheumatology/kes305
23. MEMISH Z.A., PERLMAN S., KERKHOVE M.D.V., ZUMLA A. Middle East respiratory syndrome. *Lancet Lond Engl*. 395, 2020, s. 1063-77
24. MICHAUD K., WOLFE F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 21, 2007; s. 885-906.
25. NI Y.N., CHEN G., SUN J., LIANG B.M., LIANG Z.A. The effect of corticosteroids on mortality of patients with influenza pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 23, 2019, 99. doi:10.1186/s13054-019-2395-8
26. NOVEL CORONAVIRUS PNEUMONIA EMERGENCY RESPONSE EPIDEMIOLOGY TEAM. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua liuxingbingxue za zhi* 41, 2020, s. 145-151.
27. RAMIRO S., SEPRIANO A., CHATZIDIONYSIOU K., NAM J.L., SMOLEN J.S., VAN DER HEIJDE D., DOUGADOS M., VAN VOLLENHOVEN R., BIJLSMA J.W., BURMESTER G.R., SCHOLTE-VOSHAAR M., FALZON L., LANDEWÉ R.B.M. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 76, 2017, s. 1101-1136.
28. RUTHERFORD A.I., SUBESINGHE S., HYRICH K.L., GALLOWAY J.B. Serious infection across biologic-treated patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 77, 2018, s. 905-910.
29. SEGUIN A., GALICIER L., BOUTBOUL D., LEMIALE V., AZOULAY E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Chest*. 149, 2016, s. 1294-1301.
30. SHAKOORY B., CARCILLO J.A., CHATHAM W.W., AMDUR R.L., ZHAO H., DINARELLO C.A., CRON R.Q., OPAL S.M. Interleukin-1 receptor blockade associated with reduced mortality in sepsis patients with features of macrophage activation syndrome. *Crit Care Med*. 44, 2016, s. 275-281.
31. SHI Z., HU Z. A review of studies on animal reservoirs of the SARS coronavirus. *Virus Res* 133, 2008, s. 74-87.
32. SINGH J.A., CAMERON C., NOORBALOOCHI S., CULLIS T., TUCKER M., CHRISTENSEN R., GHOGOMU E.T., COYLE D., CLIFFORD T., TUGWELL P., WELLS G.A. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 386, 2015, s. 258-265.
33. SINGH J.A., WELLS G.A., CHRISTENSEN R., TANJONG GHOGOMU E., MAXWELL L., MACDONALD J.K., FILIPPINI G., SKOETZ N., FRANCIS D., LOPES L.C., GUYATT G.H., SCHMITT J., LA MANTIA L., WEBER-SCHOCK T., ROOS J.F., SIEBERT H., HERSHAN S., LUNN M.P., TUGWELL P., BUCHBINDER R. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, doi: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.
34. SMITTEN A.L., CHOI H.K., HOCHBERG M.C., SUISSA S., SIMON T.A., TESTA M.A. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 35, 2008, s. 387-393.
35. SMOLEN J.S., LANDEWÉ R.B.M., BIJLSMA J.W.J., BURMESTER G.R., DOUGADOS M., KERSCHBAUMER A. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* Published Online First: 22 January 2020. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655
36. STOCKMAN L.J., BELLAMY R., GARNER P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 3, 2006, e343 doi:10.1371/journal.pmed.0030343
37. STREHL C., EHLERS L., GABER T., BUTTGEREIT F. Glucocorticoids - All-Rounders Tackling the Versatile Players of the Immune System. *Front Immunol*. 10, 2019, 1744. Published 2019 Jul 24. doi:10.3389/fimmu.2019.01744
38. TANG N.L.-S., CHAN P.K.-S., WONG C.-K., TO K-F, WU A.K.-L., SUNG Y.-M. Early enhanced expression of interferon-inducible protein-10 (CXCL-10) and other chemokines predicts adverse outcome in severe acute respiratory syndrome. *Clin Chem*. 51, 2005, s. 2333-2340.
39. TISONCIK J.R., KORTH M.J., SIMMONS C.P., FARRAR J., MARTIN T.R., KATZE M.G. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biology Rev* Mmbr. 76, 2012, s. 16-32.
40. WAN S., YI Q., FAN S., LV J., ZHANG X., GUO L. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *Medrxiv*. 2020 doi: 10.1101/2020.02.10.20021832
41. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report - 41. March 1, 2020. dostupné z: <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf> (prečítané 12. 03. 2020).
42. WIDDIFIELD J., BERNATSKY S., PATERSON J.M., GUNRAJ N., THORNE J.C., POPE J. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 senior adults with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 65, 2013, s. 353-361.
43. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. Clinical Management of Severe Acute Respiratory Infection When Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection is Suspected: Interim Guidance. Dostupné z: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) (prečítané 13.03.2020)
44. XIAOLING X., MINGFENG H., TIAN TIAN L., WEI S., DONGSHENG W., BINQING F., YONGGANG Z., XIAOHU Z., YUN Y., XIUYONG L., XIAOHUA Z., AIJUN P., HAIMING W. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv*. 2020, 202003.00026v1
45. YAO X., YE F., ZHANG M., CUI C., HUANG B., NIU P., LIU X., ZHAO L., DONG E., SONG C., ZHAN S., LU R., LI H., TAN W., LIU D. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa237
46. YILDIZ H., NESTE E.V.D., DEFOUR J.P., DANSE E., YOMBI J.C. Adult haemophagocytic lymphohistiocytosis: a review. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2020 doi: 10.1093/qjmed/hcaa011.