

NOVÝ KORONAVIRUS SARS-COV-2 A ONEMOCNĚNÍ COVID-19 POHLEDEM INFEKTOLOGA

NOVEL CORONAVIRUS SARS-COV-2 AND COVID-19 – AN INFECTIOUS DISEASE SPECIALIST'S PERSPECTIVE

VYACHESLAV GREBENYUK^{1,2}
MILAN TROJÁNEK^{1,2,3}

¹ Klinika infekčních nemocí, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Praha

² Klinika infekčních, parazitárních a tropických nemocí, Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

³ Katedra infekčního lékařství, IPVZ, Praha

ABSTRAKT

Původcem onemocnění covid-19 je beta-koronavirus SARS-CoV-2 příbuzný původci SARS. K přenosu infekce dochází především prostřednictvím respiračních kapének vylučovaných nakaženým jedincem a kontaktem s předměty či povrchy kontaminovanými těmito kapénkami. Mezi hlavní faktory usnadňující šíření viru v populaci patří relativně vysoká virová nálož v horních cestách dýchacích u infikovaných osob, přenos v inkubační době i od asymptomatických jedinců. Infekciozita začíná nejméně 2 dny před začátkem symptomů, dosahuje maxima v den nástupu obtíží a ve většině případů trvá nejvýše 10 dnů. Inkubační doba činí v průměru 4 až 5 dnů. Zhruba až polovina všech infikovaných má zcela asymptomatický průběh. Spektrum klinických manifestací zahrnuje nekomplikované chřipkovité onemocnění, pneumonii s dušností a hypoxií nebo kritické onemocnění s respiračním, případně i multiorganovým selháním. Mezi nejčastější symptomy onemocnění patří horečka, únava až vyčerpanost, kašel, dušnost, ztráta čichu či chuti, bolesti hlavy či svalů. Nejvýznamnější závažné komplikace covid-19 zahrnují syndrom akutní dechové tísně, akutní renální selhání, kardiální postižení či tromboembolické komplikace. K laboratorní diagnostice covid-19 lze použít RT-PCR vyšetření vzorku z horních cest dýchacích, průkaz virového antigenu nebo sérologii. Žádná diagnostická metoda nemá zcela optimální charakteristiky, proto je vhodné řídit se především klinickým nálezem a případně používat kombinaci více diagnostických modalit. Ústředním pilířem léčby závažnějších forem onemocnění je oxygenoterapie, případně umělá plicní ventilace. Kauzální farmakoterapie infekce SARS-CoV-2 stále neexistuje a příznivý vliv na přežívání pacientů byl jednoznačně prokázán pouze u dexamethasonu (případně jiných kortikoidů).

KLÍČOVÁ SLOVA:

COVID-19 – přenos koronaviru – klinické příznaky – diagnostika – komplikace

ABSTRACT

The causative agent of COVID-19 is the SARS-CoV-2 beta-coronavirus, which is closely related to the etiologic agent of the SARS. The transmission occurs mainly via respiratory droplets or contaminated fomites. The main factors contributing to the pandemic spread of COVID-19 include transmission during incubation period and the ability of the virus to reach high viral loads in the upper respiratory tract. The potential to transmit SARS-CoV-2 begins at least 2 days prior to the development of symptoms and is the highest at the time of symptom onset. The period of infectiousness lasts for a maximum of 10 days in most cases. The median incubation period is 4 to 5 days. The most common symptoms include fever, cough, shortness of breath, loss of smell and/or taste, fatigue, headache and myalgias. Approximately one half of cases are estimated to remain asymptomatic. The spectrum of disease severity ranges from mild flu-like illness, pneumonia with dyspnoea and/or hypoxia, to critical disease with respiratory or multiorgan failure. Severe complications include acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, cardiac disease and thrombosis. Diagnostic options include RT-PCR or detection of viral antigen from an upper respiratory tract specimen, serology and imaging. No single diagnostic method is entirely reliable in clinical practice and a combination of several tests together with specific clinical findings may be needed for establishing the diagnosis in some cases. Oxygen therapy and mechanical ventilation remain the mainstay of treatment for severe or critical cases. To date, no specific causal treatment of the SARS-CoV-2 has been developed. Dexamethasone and other corticosteroids are the only medications with a proven survival benefit.

KEY WORDS:

COVID-19 – coronavirus transmission – clinical symptoms – diagnostics – complications

ÚVOD

Od začátku pandemie covid-19 uplynul téměř rok a lidstvo se stále nachází uprostřed nejvýznamnější zdravotní hrozby 21. století. Počty potvrzených případů onemocnění vyvolaných novým koronavirem se v době psaní článku blíží 80 milionům a během podzimu 2020 jsme byli svědky rekordních denních nárůstu počtů případů v řadě evropských zemí včetně České republiky [1,2]. Spolehlivá specifická terapie infekce dosud neexistuje, a i přes velmi optimistické výsledky klinického výzkumu řady vakcín, je pokračování pandemie v následujících měsících zcela reálnou vyhlídkou. Stejně překotným tempem jako samotná pandemie však narůstá množství vědeckých poznatků o nákaze, které navzdory absenci velkých znalostních skoků či revolučních objevů přece jen umožňují lékařům krok po kroku zkvalitňovat péči o nemocné pacienty, lépe se orientovat v klinickém průběhu onemocnění a spolehlivěji predikovat vybrané komplikace. Dokladem této skutečnosti je, že i přes několikanásobně vyšší denní přírůstky počtů případů, byla na podzim 2020 zaznamenána zhruba 2,5krát nižší smrtnost nákazy v České republice i po celém světě [3]. Cílem tohoto přehledového článku je shrnout a aktualizovat neustále narůstající množství vědeckých informací o nákaze covid-19 s důrazem na jejich praktické využití v rutinní klinické praxi.

PŮVODCE

Koncem roku 2019 byl v čínském Wu-šanu zaznamenán výskyt několika desítek případů závažně probíhající pneumonie, která svými klinickými charakteristikami připomínala SARS či závažný průběh chřipky, avšak pomocí běžně dostupných diagnostických prostředků se nedařilo prokázat původce onemocnění. Teprve pomocí sekvenace RNA izolované z bronchoalveolárního výplachu se podařilo prokázat genom nového koronaviru, který je příbuzný původci SARS [4]. Nový virus byl nejprve pojmenován 2019-nCoV, přičemž své nynější označení SARS-CoV-2 získal na základě rozhodnutí Mezinárodního výboru pro klasifikaci virů a Světové zdravotnické organizace (WHO) dne 11. února 2020 [5]. Z taxonomického hlediska se jedná o virus patřící mezi beta-koronaviry obdobně jako původci SARS a MERS. Mezi další beta-koronaviry náleží viry HKU1 a OC43, které se společně se dvěma alfa-koronaviry NL63 a 229E podílí až na 15–20 % všech sezonních virových respiračních infekcí postihujících především horní cesty dýchací [6]. Koronaviry jsou středně velké viry obsahující jednovláknovou RNA, které dostaly svůj název podle typických hrotnatých membránových výběžků patrných v obraze elektronového mikroskopu připomínajících sluneční korónu. Jedná se o obalené viry, které jsou poměrně náchylné vůči vlivům zevního prostředí či působení dezinfekčních prostředků. Nejdůležitějším strukturálním proteinem je S-protein tvořící výběžky membrány, který slouží k vazbě na receptor a následnému vstupu do hostitelské buňky.

Genom koronavirů je jedním z největších mezi RNA viry a poměrně snadno podléhá mutacím či rekombinacím, které umožňují těmto virům adaptaci na nový hostitelský organismus (tzv. spill-over) [7]. Podobně jako v případě epidemií vyvolaných SARS-CoV,

MERS-CoV či filovirů, i v případě covid-19 se jedná o zoonotické onemocnění přenesené do lidské populace pravděpodobně z netopýrů [8]. Skutečnost, že spill-over fenomén může fungovat i tzv. „reverzně“ se prokázala u řady případů infekcí u domácích mazlíčků či v případě probíhající epidemie u norků v Dánsku [9].

PŘENOS NÁKAZY

K mezilidskému přenosu dochází především kapénkovou cestou [10]. Větší respirační kapénky (>5 μm) vydrží ve vzduchu pouze několik minut a mají dosah do 1–2 metru [11]. Za zvláštních podmínek (např. v klimatizovaných místnostech) však mohou být proudem vzduchu odneseny i na větší vzdálenosti [12]. Rozdělování infekcí podle způsobu přenosu na „kapénkové“ a „vzdušné“ (přenos aerosolem) však není zcela přesné a je založeno na klasifikaci ze 30. let minulého století. Podle této klasifikace jsou „velké“ respirační kapénky takové, které se usazují rychleji, než dochází k jejich odpařování a kontaminují tak pouze bezprostřední okolí nakaženého jedince, naopak „malé kapénky“ (<5–10 μm) se vypařují dříve než se stihnou usadit na okolních předmětech, zatímco rezidua zbylá po odpaření tekutiny malých kapének se nazývají „jádra kapének“ či aerosol. Tato dichotomie je spíše teoretickým postulátem a nemusí přesně odrážet to, co se skutečně děje v okolí infikovaného jedince. Při různých aktivitách jako např. kašel, kýčání, křik nebo zpěv může docházet k tvorbě tzv. „plynových oblaků“, jejichž mikroprostředí zamezuje odpařování respiračních kapének nejrůznějších velikostí a značně prodlužuje jejich „životnost“, přičemž jejich dosah se zvyšuje až na 7–8 metrů [13]. Proto například v nedostatečně větraných místnostech či prostorách s nevhodně nastavenou klimatizací může dojít k přenosu nákazy prostřednictvím aerosolu. Obecně se udává, že přenos vzduchem (tj. aerosolem) se může uplatňovat u některých rizikových lékařských zákroků jako je například stomatologické ošetření, orotracheální intubace, manuální ventilace, bronchoskopie, odsávání z respiračního traktu, gastroesofagoskopie, tracheotomie nebo při neinvazivní ventilaci (NIV) či vysokoprůtokové nosní oxygenoterapii (HFNO). Jiné výkony mohou být sice spojeny s tvorbou aerosolu, avšak jeho zdrojem není pacient, a tak nepatří mezi výkony spojené s vyšším rizikem vzdušného přenosu SARS-CoV-2. Tato kategorie zahrnuje například podávání nebulizací či nízkoprůtokovou oxygenoterapii [14].

Další významnou cestu přenosu představuje kontakt s kontaminovanými povrchy, objekty, případně částmi těla. Udává se, že na neživých površích bývá doba perzistence viabilního viru v rozmezí několika hodin (karton, měď) až kolem 3 dní (plast, ocel) [15]. Na rukou virus vydrží až několik hodin a k zanesení viru může dojít dotyky sliznic [16].

Fekálně-orální přenos SARS-CoV-2 zatím nebyl jednoznačně prokázán, ačkoliv virová RNA či dokonce viabilní virus byly detekovány ve stolici i po dosažení negativity v dýchacích cestách [17]. Virus byl prokázán v krvi, ale přenos krevní cestou zatím rovněž nebyl popsán. Virémie je vzácná (<1 %) a přechodná. [18, 19]. Vertikální přenos z matky na dítě (*in utero* či během porodu) je velmi vzácný

a není signifikantní [20]. Rovněž tak není prokázáno, že by k přenosu infekce mohlo docházet kontaktem mimo sliznice (např. přes odřenu kůži).

U nemocných s covid-19, na rozdíl od SARS, je prokazována relativně vysoká virová nálož v horních cestách dýchacích [21]. Infekciozita koreluje s virovou náloží SARS-CoV-2 v horních cestách dýchacích, která bývá nejvyšší v úvodu infekce a s časem exponenciálně klesá [22,23]. Dle výsledků dostupných studií infekciozita začíná zhruba 2 dny před rozvojem symptomů a maxima dosahuje na začátku klinicky manifestního onemocnění [24]. Epidemiologické aspekty onemocnění se tímto značně odlišují od SARS a MERS a spíše se podobají chřipce, což vysvětluje snadné šíření infekce při shromažďování a těsném kontaktu většího počtu lidí (rodiny, pracoviště, restaurace, bary apod.) [25]. Ačkoliv virová nálož může přetrvávat nad detekčním limitem po dobu až 12 týdnů (zpravidla však pouze 2–3) od začátku onemocnění, izolace viabilního viru *in vitro* se nedaří později než 10 dní od začátku symptomů u pacientů s mírným či středním průběhem onemocnění [26, 27]. Při závažném až kritickém onemocnění doba infekciozity může přesahovat 15 dní až v 5 % případů. Důležitou výjimkou z těchto pravidel jsou pacienti s imunodeficitem, u kterých vylučování viabilního viru může trvat i několik týdnů [28].

PATOGENEZE

SARS-CoV-2 využívá ke vstupu do buňky povrchový S-protein, jehož receptorem je ACE-2 (angiotensin-konvertující enzym 2), který je exprimován na povrchu pneumocytů 2. typu, epitelových buněk horních cest dýchacích, enterocytů, endotelu a vybraných buněk centrálního nervového systému, srdce, ledvin, varlat, štítné žlázy, nadledvin a tukové tkáně [29]. S-protein je považován za nejvýznamnější antigenní determinantu viru a je rovněž hlavní složkou vyvíjených vakcín. Protein o velikosti 180 kDa se skládá ze dvou podjednotek – N-terminální S1 a C-terminální S2. S1 podjednotka obsahuje doménu pro vazbu na receptor (*receptor binding domain*, RBD), která je terčem neutralizačních protilátek [30]. Po vazbě na receptor je pro zajištění vstupu viru do buňky nezbytná částečná proteolýza S-proteinu, ke které je využívána buněčná transmembránová serinová proteáza TMPRSS2. Následně dochází prostřednictvím S2 podjednotky k fúzi membrán viru s hostitelskou buňkou [31]. Po vstupu SARS-CoV-2 do buňky dochází k internalizaci a degradaci ACE-2, jehož exprese je down-regulována hostitelskou buňkou. Lokálně dochází ke zvýšení aktivity angiotensinu II, která vede k vazokonstrikci a predisponuje k rozvoji plicního edému. Snížení exprese ACE-2 navíc podporuje lokální prozánětlivou aktivitu a fibroprodukcii [32]. K replikaci viru dochází v cytoplasmě hostitelské buňky prostřednictvím virové RNA-dependentní RNA-polymerázy (RdRp).

KLINICKÉ PROJEVY ONEMOCNĚNÍ

Inkubační doba covid-19 může dosáhnout až 14 dnů od expozice, avšak ve většině případů se pohybuje v rozmezí 4–5 dní [33,34]. Spektrum klinických projevů zahrnuje asymptomatickou nákazu,

mírné respirační onemocnění podobné běžné nemoci z nachlazení, středně závažnou virovou pneumonii bez významného funkčního postižení plic, závažnou pneumonii s hypoxickým respiračním selháním, případně až kritické onemocnění s rozvojem multiorgánového selhání. Jedna z prvních studií z Číny uvádí, že z celkového počtu 72 314 pacientů s covid-19 mělo 81 % nemocných mírný průběh nákazy, 14 % prodělo závažné a 5 % kritické onemocnění [35]. Podíl asymptomatických nákaz se dle různých studií pohybuje v rozmezí 30–50 % [37–39].

Mezi nejčastější symptomy onemocnění patří horečka, kašel (suchý, méně často produktivní), únava, malátnost, bolesti hlavy nebo svalů, dušnost či nechutenství [39,40] (viz tab. 1). Poměrně specifickým projevem je různě vyjádřena ztráta čichu, která se objevuje ve 33–68 % případů, častěji u žen, mladších pacientů a u osob evropských národností [41,42]. Olfaktorická dysfunkce je v naprosté většině případů přechodná s mediánem trvání kolem 9 dní [43]. Změny vnímání chutě se vyskytují dle jedné meta-analýzy zhruba ve 44 % případů [44]. Příznaky postižení horních cest dýchacích včetně rýmy, ucpaného nosu či bolesti v krku se vyskytují méně často a jsou relativně častější u pacientů mladšího věku [40, 42].

Tab. č. 1: Nejčastější symptomy covid-19

Nejčastější symptomy covid-19	
Symptom	Frekvence výskytu
Horečka	43–94 %
Kašel	50–83 %
Únava/slabost	23–38 %
Dušnost	11–40 %
Anosmie/ageusie	8–70 %
Myalgie	11–36 %
Bolest hlavy	8–34 %
Bolest v krku	5–20 %
Průjem	3–19 %
Nevolnost či zvracení	3–12 %
Bolesti břicha	8 %
Rýma	6 %

Prevalence zažívacích obtíží se dle recentní meta-analýzy pohybuje kolem 12 %, avšak gastrointestinální projevy se mohou v některých případech vyskytovat izolovaně bez doprovodných respiračních symptomů [45]. Dyspeptické obtíže spolu s dalšími atypickými symptomy jsou častěji popisovány u seniorů, u kterých se nákaza může projevit nespecifickým celkovým zhoršením stavu, sníženou mobilitou, pády, kvalitativní poruchou vědomí nebo deliriem [46]. Prevalence kožních projevů covid-19 se podle různých studií pohybuje v širokém rozmezí 0,2 až 20 % [47–49]. Mezi nejčastější patří „covidové prsty“ (15–53 %), erytematózní makulopapulózní (morbiliformní) exantém (13–36 %), kopřivka (7–16 %), vezikulární erupce (9–11 %) a *livedo reticularis* (2–6 %). Méně časté kožní nálezy zahrnují petechie či ekchymózy,

erythema multiforme, papuloskvamózní léze či akrální ischemické léze [50–51]. U pacientů v dětském a adolescentním věku může v rekonvalescentní fázi onemocnění dojít k rozvoji širokého spektra imunopatologických projevů souhrnně označovaných jako MIS-C (*multisystem inflammatory syndrome in children*) [52]. Klinické projevy zahrnují výsev makulopapulózního exantému, horečku, bolesti hlavy, lymfadenopatii, konjunktivitidu, slizniční postižení, gastrointestinální obtíže, encefalopatické příznaky, dušnost, otoky dlaní a chodidel. Laboratorně bývá prokazatelná neutrofilie a lymfocytopenie. Nejčastější orgánovou komplikací bývá postižení myokardu a perikardu. Syndrom je velmi podobný Kawasakiho nemoci, avšak zpravidla nenaplnuje všechna kritéria a vyskytuje se u starších dětí.

Nejvýznamnější akutní život ohrožující komplikací covid-19 je hypoxické respirační selhání. K jeho rozvoji dochází zpravidla až po týdnu (někdy i déle) trvání onemocnění a progresse bývá velmi rychlá. Medián doby do rozvoje dušnosti činí 5–8 dní, zatímco k rozvoji ARDS dochází 8–12 dní od začátku onemocnění. Mezi další možné závažné komplikace patří rozvoj sepse, septického šoku a syndromu multiorgánového selhání. Nutnost farmakologické oběhové podpory se pohybuje v rozmezí 35–95 % kriticky nemocných pacientů [53].

Kardiovaskulární komplikace covid-19 zahrnují akutní myokardiální lézi, akutní koronární syndrom, poruchy srdečního rytmu, srdeční selhání a kardiogenní šok a jejich incidence dosahuje v některých souborech až 20 % a jsou asociovány se závažnějším průběhem onemocnění [54]. Nejčastějším projevem je elevace troponinu, která může a nemusí být asociována s klinickými projevy. U řady pacientů je popisován klinický obraz myokarditidy někdy i s odpovídajícím histopatologickým nálezem, avšak dosud nebyla jednoznačně prokázána etiologická souvislost s infekcí SARS-CoV-2 [55]. Při vstupním vyšetření udává až 7 % pacientů palpituace a nejčastějším typem dysrytmii je sinusová tachykardie, avšak popsány byly i závažnější poruchy rytmu včetně komorových tachykardií, fibrilace či flutteru síní [56,57].

S onemocněním covid-19 je asociována celá řada tromboembolických komplikací včetně hluboké žilní trombózy či plicní embolie, které jsou popisovány až u 21 % pacientů standardních oddělení až u 30 % pacientů na jednotkách intenzivní péče [58]. Vyšší incidence bývá popisována ve studiích, jejichž autoři zařadili všechny pacienty nezávisle na klinických projevech. Arteriální trombotické komplikace včetně cévní mozkové příhody či akutního trombotického uzávěru končetinových tepen se popisují až u 4 % kriticky nemocných pacientů [59].

Akutní renální selhání se vyskytuje u 9–17 % pacientů, přičemž podílet se na něm může jak samotná infekce SARS-CoV-2 vzhledem k vysoké expresi ACE-2 receptorů buňkami renálních tubulů, tak i sekundární faktory spojené se systémovou zánětlivou aktivitou, mikrovaskulární trombózou či poruchami hemodynamiky [60]. Nejčastějším histopatologickým korelátem renálního poškození bývá akutní tubulární nekróza, avšak v řadě případů je popisována

kolabující glomerulopatie někdy označována jako „COVAN“ (*covid-associated nephropathy*). Dominantně glomerulární postižení se častěji vyskytuje u pacientů afrického etnika a může být spojena s proteinurií někdy až charakteru nefrotického syndromu [61]. Vzhledem k obavám z rozvoje ARDS se na začátku pandemie doporučoval konzervativnější tekutinový management a snaha o dosažení mírně negativní bilance tekutin, avšak častý výskyt renální insuficience postupně vede k přehodnocování tohoto doporučení [62].

Neurologické komplikace covid-19 jsou popsány v ojedinělých kazuistikách či sériích případů. K rozvoji syndromu Guillain-Barré může dojít 5–10 dní od vstupních symptomů infekce [63]. V popsáných případech měl syndrom zpravidla typickou formu charakteru progresivní symetrické chabé tetraparézy s hyporeflexií. V likvoru bývá u pacientů se syndromem Guillain-Barré přítomna hyperproteinorrhachie a chudý cytologický nálezn, zatímco samotný virus není prokazatelný. V jedné kazuistice z Japonska byla však popsána i klasická meningoencefalitida s průkazem SARS-CoV-2 v mozkomíšním moku [64]. Další velmi vzácné neurologické manifestace COVID-19 zahrnují akutní hemoragickou nekrotizující encefalopatii, akutní diseminovanou encefalomyelitidu a generalizované křeče [65].

Bakteriální koinfekce se u pacientů s covid-19 vyskytují vzácně a jsou popisovány jen u 7–8 % všech hospitalizovaných pacientů a u 14 % u pacientů v intenzivní péči, přičemž na jejich etiologii se často podílí typické nozokomiální bakterie [66,67]. Na rozdíl od chřipky se v souvislosti s covid-19 téměř nevyskytují sekundární pneumonie vyvolané grampozitivní koky. U pacientů hospitalizovaných na JIP byl popsán vysoký výskyt invazivní plicní aspergilózy [68].

Doba trvání obtíží při mírném průběhu zpravidla nepřesahuje 2 týdny, avšak jednotlivé symptomy mohou přetrvávat i po dobu několika měsíců až týdnů po odeznění akutní fáze onemocnění [69, 70]. Tyto stavy jsou někdy popisovány jako „protrahovaný průběh covid-19“ („*long covid*“) či postakutní syndrom covid-19 a jejich výskyt u pacientů s mírným průběhem onemocnění dosahuje 35 % [71]. Nejčastějšími perzistujícími symptomy jsou únava, dušnost, bolesti kloubů, bolesti na hrudi, kašel a poruchy pozornosti. U pacientů, jež vyžadovali hospitalizaci, dosahuje prevalence přetrvávajících symptomů po prodělaném covid-19 podle některých odhadů až 80 % [70].

LABORATORNÍ NÁLEZY

Mezi nejvýznamnější laboratorní nálezy u pacientů s covid-19 patří lymfopenie, elevace reaktantů akutní fáze (včetně C-reaktivního proteinu, ferritinu, IL-6, fibrinogenu a sedimentace erytrocytů), zvýšení plazmatické aktivity laktát dehydrogenázy (LDH) a změny koagulačních parametrů. Nejčastější laboratorní odchylky jsou shrnuty v tab. 2. V krevním obraze u pacientů s covid-19 bývá obvykle normální počet leukocytů, může však být i snížený či mírně zvýšený. Lymfopenie je popisována u 40 až 90 % všech

pacientů [53, 72]. Progrese či závažnější formy onemocnění jsou spojeny s vyššími hodnotami absolutního počtu leukocytů, neutrofilii, prohlubující se lymfopenií a nárůstem poměru neutrofilů vůči leukocytům (tzv. NLR) [25]. Počet destiček bývá normální, trombocytopenie se vyskytuje zhruba u 12 % pacientů [73].

U většiny pacientů s klinicky manifestním onemocněním nacházíme zvýšené hladiny CRP a jiných reaktantů akutní fáze, přičemž samotná míra elevace je vysoce variabilní, což prokazují jak publikovaná data, tak naše zkušenosti [48, 74–76]. Pro hodnocení aktuálního stavu pacienta má potenciální prognostický význam vývoj hodnoty CRP v čase. Narůstající hodnoty mohou představovat jednu z nejvýznamnějších laboratorních známek progrese onemocnění a jejich dynamika velmi dobře koreluje i s vývojem patologických změn na plicích [77]. Sérové hodnoty CRP mnohdy přesahují 100 až 200 mg/l, aniž by se jednalo o bakteriální koinfekci, proto je nelze využívat k rozhodování o vhodnosti podání antibiotik. Spolehlivějším markerem bakteriální infekce je prokalcitonin, především hodnoty nad 2–3 ug/l. Zvýšená aktivita jaterních aminotransferáz se vyskytuje zhruba u čtvrtiny pacientů a nebývá výrazná [72]. Mírné odchylky jaterních testů zpravidla nemají žádný diagnostický ani prognostický význam a jsou obvyklé i u jiných virových nákaz. Poměrně častým nálezem je elevace gama-glutamyl transferázy (GGT) objevující se až u 54 % hospitalizovaných pacientů, což může souviset s poškozením cholangiocytů vzhledem k poměrně vysokému zastoupení ACE-2 receptorů v buňkách výstelky žlučových cest [78]. Hodnoty bilirubinu bývají zpravidla v mezích normy. Prognosticky významná je zvýšená sérová aktivita LDH, která je asociována až s 16x vyšším rizikem úmrtí [79]. Podle našich zkušeností jsou vstupní hodnoty aktivity LDH nad 8–10 ukat/l relativně spolehlivou známkou progrese respirační insuficience, což plně potvrzují i zahraniční autoři [80]. Stanovení hladiny troponinu patří mezi základní screeningová vyšetření pro vyloučení možných orgánových komplikací u všech pacientů s klinicky manifestním onemocněním. Elevace kardiálních troponinů se podle různých souborů vyskytuje v 7–23 % případů a je spojená s vyšší smrtností [81]. Odchylky iontogramu či renálních parametrů nejsou časté s výjimkou pacientů s těžší formou onemocnění či orgánovými komplikacemi. Prevalence hyperglykémie dosahuje až 50 % u hospitalizovaných pacientů a její výskyt je rovněž nepříznivým prognostickým znamením jak u pacientů s diabetem, tak především u nediabetiků [82]. Častý výskyt hyperglykémie může souviset se sníženou produkcí inzulínu v Langerhansových ostrůvcích (jak se dalo očekávat, ACE-2 receptory jsou přítomny i zde) v důsledku přímé virové infekce nebo s inzulínovou rezistencí navozenou prozánětlivými cytokiny [83]. Nejčastější odchylky koagulačních parametrů představuje elevace D-dimerů a fibrinogenu, méně časté je mírné prodloužení APTT, případně PT [84]. Častý výskyt tromboembolických komplikací a zároveň poměrně specifická kombinace abnormalit koagulačního systému vedla k ustanovení termínu covid-asociované koagulopatie (CAC), přičemž v naprosté většině případů se jedná o protrombogenní stav, zatímco krvácivé projevy jsou velmi vzácné [85].

Tab. č. 2: Nejčastější laboratorní nálezy a jejich odhadovaná incidence

Nález	Incidence
↓Albumin	76 %
↑CRP	58 %
↑LDH	57 %
↑FW	42 %
↑AST	33 %
↑ALT	24 %
↑CK	21 %
↓WBC	19 %
↑WBC	17 %
↑Bilirubin	11 %
↑Kreatinin	5 %

CRP = C-reaktivní protein; LDH = laktát dehydrogenáza; FW = rychlost sedimentace erytrocytů (Fahraeus Westergren); AST = aspartát aminotransferáza; ALT = alanin aminotransferáza; CK = kreatinin kináza; WBC = absolutní počet bílých krvinek.

DIAGNOSTIKA ONEMOCNĚNÍ

Diagnostická spolehlivost, zejména specifita, testů založených na průkazu nukleové kyseliny SARS-CoV-2 je relativně vysoká, avšak senzitivita může být nižší a je významně ovlivněna typem vzorku, dobou odběru a charakteristikami použitého kitu [86]. Pravděpodobnost falešně negativního výsledku je nejvyšší zhruba v intervalu 3 až 9 dní od začátku symptomů, zatímco v inkubační době může přesahovat 50 % [87]. Nejsnáze získatelným vzorkem je výtěr z horních cest dýchacích, tj. ze zadní stěny nosohltanu nebo z dutiny ústní či krku. Některé z publikovaných studií uvádí vyšší senzitivitu vyšetření při provedení výtěru z oblasti zadní stěny nosohltanu [88], avšak v jedné z publikovaných studií nebyl prokázán žádný rozdíl oproti výtěru provedenému přes dutinu ústní [26]. Vyšší pravděpodobnost průkazu viru je v materiálu odebraném z dolních cest dýchacích u hospitalizovaných pacientů (sputum, bronchoalveolární laváž), kde bývá virová nálož vyšší [88]. Odhady přesnosti RT-PCR testů jsou komplikované tím, že není dispozici jiný test, který by bylo možné považovat za „zlatý standard“ s výjimkou sériově prováděných RT-PCR vyšetření. Výsledek bude přitom vždy ovlivněn preanalytickými faktory – místem odběru (tj. lokální dynamikou virové nálože v závislosti na závažnosti a fázi onemocnění), technikou provedení samotného odběru a transportem materiálu. Specifita RT-PCR je vysoká a byly hlášeny pouze ojedinělé případy falešné positivity [89]. V literatuře se lze často setkat s pojmem *cycle threshold* (zkratka Ct), což je počet cyklů RT-PCR potřebný k amplifikaci virové RNA na detekovatelnou úroveň. Hodnota Ct je tak nepřímo úměrná množství virové nukleové kyseliny v odebraném vzorku a často je v různých studiích používána jako náhrada za virovou nálož. Nicméně význam Ct pro klinickou praxi je zatím minimální, většina

laboratoři sděluje pouze kvalitativní výsledek RT-PCR testu a hodnoty Ct nejsou standardizovány [90].

Antigenní rychlotesty jsou založeny na průkazu různých proteinů SARS-CoV-2 a mezi jejich nesporné výhody patří především nízká cena a rychlost provedení. Specificita antigenových testů je podobná testům založeným na průkazu virové RNA, zatímco senzitivita dle dosavadních odhadů je nižší, uvádí se v průměru kolem 56 % [91]. Senzitivita je dostačující zejména pro záchyt pacientů s vysokou virovou náloží, tj. presymptomatických či časně symptomatických případů, které se nejméně podílejí na přenosu nákazy v populaci. Každý negativní výsledek antigenního testu je nutno konfirmovat pomocí RT-PCR vyšetření. V případě pozitivního výsledku antigenního testu u pacienta nespňujícího klinická či epidemiologická kritéria covid-19 doporučuje ECDC řídit se výsledkem RT-PCR testu [92].

Serologické testy založené na průkazů IgG, IgM či IgA protilátek proti SARS-CoV-2 mají obecné nevýhody sérologie: nejsou užitečné v akutní fázi onemocnění, nevypovídají o délce či aktivitě onemocnění, jejich diagnostická přesnost je vysoce variabilní a specificita je ovlivněna potenciálem pro zkříženou reaktivitou protilátek s jinými koronaviry. Přítomnost a hladina diagnostických protilátek neposkytují informace o protektivní imunitě proti reinfekci. Protilátky proti SARS-CoV-2 se začínají tvořit zhruba 10. až 14. den od začátku onemocnění [93]. Nejpřesnější jsou testy detekující IgG, případně celkové protilátky [94]. Podle našich zkušeností je přínos serologických testů v diagnostice covid-19 především u pacientů s protrahovaným trváním obtíží, s podezřením na výskyt pozdních komplikací nákazy anebo v situacích, kdy i přes opakovaně negativní RT-PCR vyšetření trvá podezření na covid-19 na základě velmi typického klinického nálezu.

V diagnostice mohou být nápomocná i zobrazovací vyšetření. V podmínkách pandemie, kdy je apriorní pravděpodobnost infekce velmi vysoká, je typický skiografický nále (i přes nedokonalou specificitu) silným důkazem svědčícím pro diagnózu covid-19. Plicní postižení má zpravidla charakter neostře ohraničených infiltrátů predilekčně lokalizovaných na periférii a v bazálních segmentech plic [95]. Změny jsou ve většině případů bilaterální a poměrně symetrické, ačkoliv až 25 % pacientů může mít na vstupním snímku unilaterální nále [48]. Zobrazovací nálezy na CT plic mohou být přítomny i u asymptomatických pacientů anebo mohou naopak chybět v časném stadiu nákazy [96]. Podle nedávno publikované meta-analýzy je souhrnná senzitivita a specificita CT nálezu na plicích 90 %, resp. 61 % [97].

TERAPIE

Základ terapie covid-19 u hospitalizovaných pacientů představuje podpůrná a symptomatická léčba, zejména oxygenoterapie. Oxygenoterapie může být podávána prostřednictvím klasického nízkoprůtokového systému nebo jako vysokoprůtoková nazální oxygenoterapie (HFNO – High Flow Nasal Oxygen), neinvazivní ventilace (NIV) či umělé plicní ventilace (UPV). Optimální cílová hodnota periferní saturace hemoglobinu kyslíkem je mezi 92

a 96 % [98]. Konzervativnější strategie byla spojená s vyšším rizikem úmrtí v předčasně ukončené multicentrické randomizované studii [99]. Naopak hodnoty nad 96 % byly rovněž asociovány s vyšší smrtností v meta-analýze 25 studií [100]. Výjimkou z těchto obecných pravidel jsou pacienti se současnou hyperkapnií (např. exacerbace CHOPN), kteří vyžadují o něco nižší cílové hodnoty periferní saturace hemoglobinu [101]. U pacientů s rychle progresující hypoxií je vhodný časný překlad na jednotku intenzivní péče, ačkoliv otázka správného načasování orotracheální intubace a zahájení UPV zůstává nezodpovězenou a kvalitní randomizované studie teprve probíhají [102]. Na základě zkušeností z počátečních fází pandemie se doporučovala časná intubace vzhledem k poměrně rychlé progresi hypoxie u závažných forem covid-19. Avšak pozdější studie ukázaly, že při odložení intubace se může řada pacientů zcela vyhnout nutnosti umělé plicní ventilace, což je významné při rozhodování o alokaci omezeného počtu ventilátorů a lůžek intenzivní péče [103].

I po roce trvání pandemie jsme nuceni s pokorou uznat, že v tuto chvíli není k dispozici žádná dostatečně účinná specifická terapie. Nedávno publikované výsledky studie Solidarity (WHO) neprokázaly žádný vliv na snížení smrtnosti za hospitalizace, zkrácení doby hospitalizace či prevence umělé plicní ventilace u žádného z léčiv, jež měly velmi slibné předběžné výsledky v observačních či *in vitro* studiích (hydroxychlorochin, lopinavir/ritonavir, interferon beta-1a, remdesivir) [104]. Součástí Solidarity je i meta-analýza vlivu remdesiviru na smrtnost, podle které lze soudit, že účinek tohoto léku na snížení rizika úmrtí pacienta je nesignifikantní a spíše otazný (rate ratio úmrtí 0,91 s 95% CI mezi 0,79 až 1,05). Dříve publikovaná randomizovaná placebem kontrolována studie ACTT-1 prokázala účinek remdesiviru na zkrácení délky trvání symptomů onemocnění oproti placebo (10 versus 15 dní), avšak ve skupině pacientů, kteří dostali remdesivir bylo významně více pacientů s lehčím průběhem onemocnění, což mohlo zkreslit výsledky ve prospěch remdesiviru [105]. Pokud se zvažuje podávání remdesiviru, prioritou by měli mít rizikové pacienti na oxygenoterapii s nízkým průtokem, jelikož v této skupině na základě ACTT-1 studie lze očekávat nejvyšší terapeutický přínos. V České republice panuje přesvědčení, že remdesivir nemůže mít účinek, pokud je podán déle jak 7 dní od začátku symptomů. Je nutno zdůraznit, že se jedná pouze o teoretickou úvahu, která není dostatečně podložena kvalitními daty. Ve studii ACTT-1 činil medián mezi začátkem symptomů a zařazením do studie 9 dní. Nedávno byla publikována dvojité zaslepená kontrolována studie porovnávající léčbu samotným remdesivirem s kombinací remdesivir+baricitinib (inhibitor Janusových kináz), v níž byl prokázán účinek kombinací léčby na zkrácení doby trvání obtíží (7 vs. 8 dní v celkové populaci, 10 vs. 18 dní u pacientů na HFNO) a zlepšení klinického stavu (o 30 % vyšší pravděpodobnost zlepšení 15. den od zařazení do studie) [106].

Pacientům se závažným průběhem onemocnění je doporučeno podávání nízkých dávek glukokortikoidů (dexamethason 6 mg/24 hod.) [107–109]. Toto doporučení vychází z výsledků randomizované otevřené studie Recovery, kde byl prokázán zřejmý účinek na snížení 28denní mortality v porovnání se standardní péčí [110].

Nejvýznamnější efekt byl prokázán u pacientů na umělé plicní ventilaci (o 36 % méně úmrtí), menší u pacientů na neinvazivní oxygenoterapii (o 17 % méně úmrtí). Naopak u pacientů nevyžadujících oxygenoterapii byl zaznamenán statisticky nesignifikanční trend k vyšší smrtelnosti (RR 1,19, 95% CI 0,91–1,55). Doporučena doba podávání dexamethasonu je maximálně 10 dní nebo do propuštění z nemocnice (cokoliv nastane dříve). Za vhodnou alternativu dexamethasonu se obecně považují jiné kortikoidy v intravenózní či perorální formě (prednison 40 mg/den, metylprednisolon 32 mg/den, hydrokortizon 150 mg/den), ačkoliv pro ně nemáme tolik důkazů a výsledky publikovaných studií nejsou zcela jednoznačné [111–113]. V meta-analýze 1703 kriticky nemocných pacientů s covid-19 vedly kortikoidy k významnému snížení 28denní mortality (o 34 %) a nebyly spojeny se závažnými nežádoucími účinky [114]. Vzhledem k nízkým dávkám a relativně krátké době podávání není nutné se obávat útlumu hypotalamo-hypofyzární osy a není zapotřebí postupná detrakce. Při zahájení léčby glukokortikoidy, narážíme na nepodložená tvrzení, že s kortikoidy je vhodné „počkat“ a nenasazovat je v prvním týdnu trvání obtíží. Nicméně, hlavní indikací pro kortikoterapii není doba trvání obtíží, ale závažnost onemocnění a zejména potřeba oxygenoterapie, proto v indikovaných případech nevidíme důvod odkládat léčbu. Při léčbě kortikoidy je nutné zvažovat riziko hyperglykémie, případně dekompenzace diabetu, hypokalémie, dále zvýšený výskyt sekundárních infekcí bakteriálních, mykotických (např. invazivní plicní aspergilózy u pacientů v intenzivní péči) i parazitárních (zejména systémové strongyloidózy u jedinců z epidemiologicky rizikových oblastí světa).

Význam podávání rekonvalescentní plazmy pacientům s covid-19 zůstává velmi omezený a její přínos je stále čistě hypotetický. Výsledky randomizovaných studií zatím neprokázaly žádný vliv na snížení smrtelnosti, zkrácení doby trvání obtíží či zmírnění klinických projevů [115]. Většina odborných společností nedoporučuje používání rekonvalescentní plazmy mimo randomizované kontrolované studie [107, 108, 116]. Svoje místo však terapie plazmou může mít u pacientů s poruchou tvorby vlastních protilátek, například následkem léčby monoklonálními protilátkami proti B-lymfocytům [117].

Mezi další terapeutické možnosti, jejichž užití je doporučeno pouze v rámci probíhajících studií patří monoklonální protilátky proti SARS-CoV-2, inhibitory Janusových kináz či interleukinu-6, systémové či inhalované interferony nebo favipiravir.

ZÁVĚR

Vědecké poznatky o onemocnění covid-19 prochází neustálým vývojem a v současné době je již téměř nemožné udržovat si aktuální přehled pravidelným studiem dostupných publikací, což platí zejména pro lékaře i ostatní zdravotníky „v první linii“, jež věnují téměř veškerý svůj čas a sílu péči o nemocné pacienty. Při zkoumání této nákazy se opakovaně necháváme překvapit zejména vysokou variabilitou jejího klinického průběhu a množstvím atypických manifestací. Toto je spojeno s nutností zachovávat si vědomostní flexibilitu a být připravený rychle reagovat na nová

data, která bychom s patřičnou opatrností měli implementovat do klinické praxe. Touhou každého zdravotníka starajícího se o pacienty s covid-19 je účinná, bezpečná, spolehlivá a dostupná kauzální léčba onemocnění. Taková léčba bohužel zatím nebyla vyvinutá, na druhou stranu však během uplynulého roku byl udělán významný pokrok v optimalizaci diagnostiky a podpůrné terapie, což přispělo ke snížení rizika rozvoje závažných komplikací i úmrtí na covid-19. I přes dramatické socioekonomické změny v roce 2020 infekci SARS-CoV-2 neprodělalo ani 10 % světové populace a je nutno mít na vědomí, že dopady pandemie stále mohou být mnohonásobně horší. „Promořování populace“ a liberální přístup ke kontrole pandemie může vést k rychlému vyčerpání kapacit zdravotního systému a stovkám milionů úmrtí v globálním měřítku. Účinná vakcína spolu s vysokou proočkovanosťou populace je v současné jedinou reálnou alternativou dlouhodobého regulovaného šíření infekce, jež je nevyhnutelně spojeno s ekonomickou stagnací a ohrožuje prosperitu milionů lidí.

LITERATURA:

1. *Coronavirus Worldwide Graphs. Worldometer [online]. 2020 December 12 [cit. 2020-12-12]*
2. *WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. World Health Organization [online]. 2020 December 24 [cit. 2020-12-24]*
3. *Mortality Risk of COVID-19. Our World in Data [online]. 2020 December 24 [cit. 2020-12-24].*
4. *Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., Tan, W. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *The New England journal of medicine*, 382(8), 727–733.*
5. *Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. World Health Organization [online]. 2020 December 24 [cit. 2020-12-24]*
6. *Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, [2015]. ISBN 978-1-4557-4801-3.*
7. *Vijgen, L., Keyaerts, E., Moës, E., Thoelen, I., Wollants, E., Lemey, P., Vandamme, A. M., & Van Ranst, M. (2005). Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *Journal of virology*, 79(3), 1595–1604.*
8. *Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 588(7836), E6.*
9. *Koopmans M. (2020). SARS-CoV-2 and the human-animal interface: outbreaks on mink farms. *The Lancet. Infectious diseases*, S1473-3099(20)30912-9. Advance online publication.*
10. *Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T., & Sax, P. E. (2020). Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host,*

- and Environmental Factors. *Annals of internal medicine*, M20-5008. Advance online publication.
11. Kutter, J. S., Spronken, M. I., Fraaij, P. L., Fouchier, R. A., & Herfst, S. (2018). Transmission routes of respiratory viruses among humans. *Current opinion in virology*, 28, 142–151.
 12. Lu, J., Gu, J., Li, K., Xu, C., Su, W., Lai, Z., Zhou, D., Yu, C., Xu, B., & Yang, Z. (2020). COVID-19 Outbreak Associated with Air Conditioning in Restaurant, Guangzhou, China, 2020. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1628–1631.
 13. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(18):1837–1838.
 14. COVID-19 infection prevention and control guidance: aerosol generating procedure. *Public Health England online*. 2020 October 20 [cit. 2020-12-18].
 15. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567.
 16. La Rosa, G., Bonadonna, L., Lucentini, L., Kenmoe, S., & Suffredini, E. (2020). Coronavirus in water environments: Occurrence, persistence and concentration methods - A scoping review. *Water research*, 179, 115899. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115899>
 17. Xiao, F., Sun, J., Xu, Y., Li, F., Huang, X., Li, H., Zhao, J., Huang, J., & Zhao, J. (2020). Infectious SARS-CoV-2 in Feces of Patient with Severe COVID-19. *Emerging infectious diseases*, 26(8), 1920–1922.
 18. Yu, F., Yan, L., Wang, N., Yang, S., Wang, L., Tang, Y., Gao, G., Wang, S., Ma, C., Xie, R., Wang, F., Tan, C., Zhu, L., Guo, Y., & Zhang, F. (2020). Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(15), 793–798.
 19. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844.
 20. Von Kohorn, I., Stein, S. R., Shikani, B. T., Ramos-Benitez, M. J., Vannella, K. M., Hewitt, S. M., Kleiner, D. E., Alejo, J. C., Burbe- lo, P., Cohen, J. I., Wiedermann, B. L., & Chertow, D. S. (2020). In Utero SARS-CoV-2 Infection. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, p1aa127. Advance online publication.
 21. Gandhi, M., Yokoe, D. S., & Havlir, D. V. (2020). Asymptomatic Transmission, the Achilles' Heel of Current Strategies to Control Covid-19. *The New England journal of medicine*, 382(22), 2158–2160.
 22. Zou, L., Ruan, F., Huang, M., Liang, L., Huang, H., Hong, Z., Yu, J., Kang, M., Song, Y., Xia, J., Guo, Q., Song, T., He, J., Yen, H. L., Peiris, M., & Wu, J. (2020). SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *The New England journal of medicine*, 382(12), 1177–1179
 23. To, K. K., Tsang, O. T., Leung, W. S., Tam, A. R., Wu, T. C., Lung, D. C., Yip, C. C., Cai, J. P., Chan, J. M., Chik, T. S., Lau, D. P., Choi, C. Y., Chen, L. L., Chan, W. M., Chan, K. H., Ip, J. D., Ng, A. C., Poon, R. W., Luo, C. T., Cheng, V. C., ... Yuen, K. Y. (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(5), 565–574.
 24. He, X., Lau, E., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., Lau, Y. C., Wong, J. Y., Guan, Y., Tan, X., Mo, X., Chen, Y., Liao, B., Chen, W., Hu, F., Zhang, Q., Zhong, M., Wu, Y., Zhao, L., Zhang, F., ... Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26(5), 672–675.
 25. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
 26. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C., & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469.
 27. Perera, R., Tso, E., Tsang, O., Tsang, D., Fung, K., Leung, Y., Chin, A., Chu, D., Cheng, S., Poon, L., Chuang, V., & Peiris, M. (2020). SARS-CoV-2 Virus Culture and Subgenomic RNA for Respiratory Specimens from Patients with Mild Coronavirus Disease. *Emerging infectious diseases*, 26(11), 2701–2704.
 28. Baang, J. H., Smith, C., Mirabelli, C., Valesano, A. L., Manthei, D. M., Bachman, M., Wobus, C. E., Adams, M., Washer, L., Martin, E. T., & Luring, A. S. (2020). Prolonged SARS-CoV-2 replication in an immunocompromised patient. *The Journal of infectious diseases*, jiaa666. Advance online publication.
 29. Li, M. Y., Li, L., Zhang, Y., & Wang, X. S. (2020). Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infectious diseases of poverty*, 9(1), 45.
 30. Poland, G. A., Ovsyannikova, I. G., & Kennedy, R. B. (2020). SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. *Lancet (London, England)*, 396(10262), 1595–1606.
 31. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Her- rler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.
 32. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1653-1659.
 33. Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of internal medicine*, 172(9), 577–582.

34. Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L., Tong, Y., Ren, R., Leung, K., Lau, E., Wong, J. Y., Xing, X., Xiang, N., Wu, Y., Li, C., Chen, Q., Li, D., Liu, T., Zhao, J., Liu, M., Tu, W., ... Feng, Z. (2020). Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 382(13), 1199–1207.
35. Wu, Z., & McGoogan, J. M. (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*, 323(13), 1239–1242.
36. Oran, D. P., & Topol, E. J. (2020). Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection : A Narrative Review. *Annals of internal medicine*, 173(5), 362–367. <https://doi.org/10.7326/M20-3012>
37. Nishiura, H., Kobayashi, T., Miyama, T., Suzuki, A., Jung, S. M., Hayashi, K., Kinoshita, R., Yang, Y., Yuan, B., Akhmetzhanov, A. R., & Linton, N. M. (2020). Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 154–155.
38. Mizumoto, K., Kagaya, K., Zarebski, A., & Chowell, G. (2020). Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 25(10), 2000180.
39. Stokes, E. K., Zambrano, L. D., Anderson, K. N., Marder, E. P., Raz, K. M., El Burai Felix, S., Tie, Y., & Fullerton, K. E. (2020). Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(24), 759–765.
40. da Rosa Mesquita, R., Francellino Silva Junior, L. C., Santos Santana, F. M., Farias de Oliveira, T., Campos Alcântara, R., Monteiro Arnozo, G., Rodrigues da Silva Filho, E., Galdino Dos Santos, A. G., Oliveira da Cunha, E. J., Salgueiro de Aquino, S. H., & Freire de Souza, C. D. (2020). Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1–6. Advance online publication.
41. Meng, X., Deng, Y., Dai, Z., & Meng, Z. (2020). COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *American journal of otolaryngology*, 41(5), 102581.
42. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., Place, S., Van Laethem, Y., Cabaraux, P., Mał, Q., Huet, K., Plzak, J., Horoi, M., Hans, S., Rosaria Barillari, M., Cammaroto, G., Fakhry, N., Martiny, D., Ayad, T., Jouffe, L., Hopkins, C., Saussez, S., & COVID-19 Task Force of YO-IFOS (2020). Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *Journal of internal medicine*, 288(3), 335–344.
43. Klopfenstein, T., Kadiane-Oussou, N. J., Toko, L., Royer, P. Y., Lepiller, Q., Gendrin, V., & Zayet, S. (2020). Features of anosmia in COVID-19. *Medecine et maladies infectieuses*, 50(5), 436–439.
44. Tong, J. Y., Wong, A., Zhu, D., Fastenberg, J. H., & Tham, T. (2020). The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 163(1), 3–11.
45. Parasa, S., Desai, M., Thoguluva Chandrasekar, V., Patel, H. K., Kennedy, K. F., Roesch, T., Spadaccini, M., Colombo, M., Gabbiadini, R., Artifon, E., Repici, A., & Sharma, P. (2020). Prevalence of Gastrointestinal Symptoms and Fecal Viral Shedding in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA network open*, 3(6), e2011335.
46. Lithander, F. E., Neumann, S., Tenison, E., Lloyd, K., Welsh, T. J., Rodrigues, J., Higgins, J., Scourfield, L., Christensen, H., Haunton, V. J., & Henderson, E. J. (2020). COVID-19 in older people: a rapid clinical review. *Age and ageing*, 49(4), 501–515.
47. Recalcati S. (2020). Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 34(5), e212–e213.
48. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K.-Y., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J., ... Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
49. Giavedoni, P., Podlipnik, S., Pericàs, J. M., Fuertes de Vega, I., García-Herrera, A., Alós, L., Carrera, C., Andreu-Febrer, C., Sanz-Beltran, J., Riquelme-Mc Loughlin, C., Riera-Monroig, J., Combalia, A., Bosch-Amate, X., Morgado-Carrasco, D., Pigem, R., Toll-Abelló, A., Martí-Martí, I., Rizo-Potau, D., Serra-García, L., Alamon-Reig, F., ... Mascaró, J. M., Jr (2020). Skin Manifestations in COVID-19: Prevalence and Relationship with Disease Severity. *Journal of clinical medicine*, 9(10), 3261.
50. Freeman, E. E., McMahon, D. E., Fitzgerald, M. E., Fox, L. P., Rosenbach, M., Takeshita, J., French, L. E., Thiers, B. H., & Hruza, G. J. (2020). The American Academy of Dermatology COVID-19 registry: Crowdsourcing dermatology in the age of COVID-19. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(2), 509–510.
51. Galván Casas, C., Català, A., Carretero Hernández, G., Rodríguez-Jiménez, P., Fernández-Nieto, D., Rodríguez-Villa Lario, A., Navarro Fernández, I., Ruiz-Villaverde, R., Falkenhain-López, D., Llamas Velasco, M., García-Gavín, J., Baniandrés, O., González-Cruz, C., Morillas-Lahuerta, V., Cubiró, X., Figueras Nart, I., Selda-Enriquez, G., Romaní, J., Fustà-Novell, X., Melian-Olivera, A., ... García-Doval, I. (2020). Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *The British journal of dermatology*, 183(1), 71–77.
52. Riphagen, S., Gomez, X., Gonzalez-Martinez, C., Wilkinson, N., & Theocharis, P. (2020). Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet (London, England)*, 395(10237), 1607–1608.
53. Goyal, P., Choi, J. J., Pinheiro, L. C., Schenck, E. J., Chen, R., Jabri, A., Satlin, M. J., Campion, T. R., Jr, Nahid, M., Ringel, J. B., Hoffman, K. L., Alshak, M. N., Li, H. A., Wehmeyer, G. T., Rajan, M., Reshetnyak, E., Hupert, N., Horn, E. M., Martinez, F. J., Gulick, R. M., ... Safford, M. M. (2020). Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *The New England journal of medicine*, 382(24), 2372–2374.

54. Shi, S., Qin, M., Shen, B., Cai, Y., Liu, T., Yang, F., Gong, W., Liu, X., Liang, J., Zhao, Q., Huang, H., Yang, B., & Huang, C. (2020). Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology*, 5(7), 802–810.
55. Escher, F., Pietsch, H., Aleshcheva, G., Bock, T., Baumeier, C., Elsaesser, A., Wenzel, P., Hamm, C., Westenfeld, R., Schultheiss, M., Gross, U., Morawietz, L., & Schultheiss, H. P. (2020). Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies. *ESC heart failure*, 7(5), 2440–2447.
56. Long, B., Brady, W. J., Koyfman, A., & Gottlieb, M. (2020). Cardiovascular complications in COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 38(7), 1504–1507.
57. Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(3), 390–391. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
58. Middeldorp, S., Coppens, M., van Haaps, T. F., Foppen, M., Vlaar, A. P., Müller, M., Bouman, C., Beenen, L., Kootte, R. S., Heijmans, J., Smits, L. P., Bonta, P. I., & van Es, N. (2020). Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(8), 1995–2002.
59. Cheruiyot, I., Kipkorir, V., Ngure, B., Misiani, M., Munguti, J., & Ogeng'o, J. (2021). Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Annals of vascular surgery*, 70, 273–281. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.08.087>
60. Chen, Y. T., Shao, S. C., Hsu, C. K., Wu, I. W., Hung, M. J., & Chen, Y. C. (2020). Incidence of acute kidney injury in COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)*, 24(1), 346.
61. Velez, J., Caza, T., & Larsen, C. P. (2020). COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nature reviews. Nephrology*, 16(10), 565–567.
62. Fluids in #COVID19. *International Fluid Academy [online]*. 2020 August 17 [cit. 2020-12-24]
63. Toscano, G., Palmerini, F., Ravaglia, S., Ruiz, L., Invernizzi, P., Cuzzoni, M. G., Franciotta, D., Baldanti, F., Daturi, R., Postorino, P., Cavallini, A., & Micieli, G. (2020). Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *The New England journal of medicine*, 382(26), 2574–2576. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009191>
64. Moriguchi, T., Harii, N., Goto, J., Harada, D., Sugawara, H., Takamino, J., Ueno, M., Sakata, H., Kondo, K., Myose, N., Nakao, A., Takeda, M., Haro, H., Inoue, O., Suzuki-Inoue, K., Kubokawa, K., Ogiwara, S., Sasaki, T., Kinouchi, H., Kojin, H., ... Shimada, S. (2020). A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 94, 55–58.
65. Paterson, R. W., Brown, R. L., Benjamin, L., Nortley, R., Wiethoff, S., Bharucha, T., Jayaseelan, D. L., Kumar, G., Raftopoulos, R. E., Zambreanu, L., Vivekanandam, V., Khoo, A., Geraldes, R., Chinthapalli, K., Boyd, E., Tuzlali, H., Price, G., Christofi, G., Morrow, J., McNamara, P., ... Zandi, M. S. (2020). The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain : a journal of neurology*, 143(10), 3104–3120.
66. Rawson, T. M., Moore, L., Zhu, N., Ranganathan, N., Skolimowska, K., Gilchrist, M., Satta, G., Cooke, G., & Holmes, A. (2020). Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(9), 2459–2468.
67. Lansbury, L., Lim, B., Baskaran, V., & Lim, W. S. (2020). Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infection*, 81(2), 266–275.
68. Bartoletti, M., Pascale, R., Cricca, M., Rinaldi, M., Maccaro, A., Bussini, L., Fornaro, G., Tonetti, T., Pizzilli, G., Francalanci, E., Giuntoli, L., Rubin, A., Moroni, A., Ambretti, S., Trapani, F., Vatamanu, O., Ranieri, V. M., Castelli, A., Baiocchi, M., Lewis, R., ... PREDICO study group (2020). Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, ciaa1065. Advance online publication.
69. COVID-19: How Long Do Symptoms Last? *Medscape [online]*. 2020 August 21 [cit. 2020-12-24]
70. Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605.
71. Tenforde, M. W., Kim, S. S., Lindsell C.J. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. . *Centers for Disease Control and Prevention [online]*. 2020 July 31 [cit. 2020-12-24].
72. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet (London, England)*, 395(10223), 507–513.
73. Zhang, Z. L., Hou, Y. L., Li, D. T., & Li, F. Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 80(6), 441–447.
74. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623.
75. Zhang, Z. L., Hou, Y. L., Li, D. T., & Li, F. Z. (2020). Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 80(6), 441–447.
76. Alnor, A., Sandberg, M. B., Gils, C., & Vinholt, P. J. (2020). Laboratory Tests and Outcome for Patients with Coronavirus Disease

- 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The journal of applied laboratory medicine*, 5(5), 1038–1049.
77. Tan, C., Huang, Y., Shi, F., Tan, K., Ma, Q., Chen, Y., Jiang, X., & Li, X. (2020). C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *Journal of medical virology*, 92(7), 856–862.
 78. Ali N. (2020). Relationship Between COVID-19 Infection and Liver Injury: A Review of Recent Data. *Frontiers in medicine*, 7, 458.
 79. Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American journal of emergency medicine*, 38(9), 1722–1726.
 80. Poggiali, E., Zaino, D., Immovilli, P., Rovero, L., Losi, G., Dacrema, A., Nuccetelli, M., Vadacca, G. B., Guidetti, D., Vercelli, A., Magnacavallo, A., Bernardini, S., & Terracciano, C. (2020). Lactate dehydrogenase and C-reactive protein as predictors of respiratory failure in COVID-19 patients. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 509, 135–138.
 81. Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062.
 82. Singh, A. K., & Singh, R. (2020). Hyperglycemia without diabetes and new-onset diabetes are both associated with poorer outcomes in COVID-19. *Diabetes research and clinical practice*, 167, 108382.
 83. Ceriello A. (2020). Hyperglycemia and COVID-19: What was known and what is really new?. *Diabetes research and clinical practice*, 167, 108383.
 84. Ranucci, M., Ballotta, A., Di Dedda, U., Bayshnikova, E., Dei Poli, M., Resta, M., Falco, M., Albano, G., & Menicanti, L. (2020). The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1747–1751.
 85. Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X., Merdji, H., Clere-Jehl, R., Schenck, M., Fagot Gandet, F., Fafi-Kremer, S., Castelain, V., Schneider, F., Grunebaum, L., Anglés-Cano, E., Sattler, L., Mertes, P. M., Meziani, F., & CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis) (2020). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive care medicine*, 46(6), 1089–1098.
 86. Weissleder, R., Lee, H., Ko, J., & Pittet, M. J. (2020). COVID-19 diagnostics in context. *Science translational medicine*, 12(546), eabc1931.
 87. Kucirka, L. M., Lauer, S. A., Laeyendecker, O., Boon, D., & Lessler, J. (2020). Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Annals of internal medicine*, 173(4), 262–267. <https://doi.org/10.7326/M20-1495>
 88. Wang, W., Xu, Y., Gao, R., Lu, R., Han, K., Wu, G., & Tan, W. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA*, 323(18), 1843–1844.
 89. False Positive Results with BD SARS-CoV-2 Reagents for the BD Max System - Letter to Clinical Laboratory Staff and Health Care Providers. U. S. Food and Drug Administration [online]. 2020 July 6 [cit. 2020-12-28]
 90. Tom, M. R., & Mina, M. J. (2020). To Interpret the SARS-CoV-2 Test, Consider the Cycle Threshold Value. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 71(16), 2252–2254.
 91. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8:CD013705. Published 2020 Aug 26.
 92. Options for the use of rapid antigen tests for COVID-19 in the EU/EEA and the UK. European Centre for Disease Prevention and Control Organization [online]. 2020 November 19 [cit. 2020-12-20]
 93. Kellam, P., & Barclay, W. (2020). The dynamics of humoral immune responses following SARS-CoV-2 infection and the potential for reinfection. *The Journal of general virology*, 101(8), 791–797.
 94. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing. *Infectious Diseases Society of America [online]*. 2020 August 18 [cit. 2020-12-28]
 95. Wong, H., Lam, H., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C., Lui, M. M., Lee, J., Chiu, K. W., Chung, T. W., Lee, E., Wan, E., Hung, I., Lam, T., Kuo, M. D., & Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), E72–E78.
 96. Rodrigues JCL, Hare SS, Edey A, et al. An update on COVID-19 for the radiologist - A British society of Thoracic Imaging statement. *Clin Radiol*. 2020;75(5):323-325.
 97. Salameh JP, Leefflang MM, Hooft L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;9:CD013639. Published 2020 Sep 30.
 98. Oxygenation and Ventilation. National Institutes of Health COVID-19 treatment guidelines [online]. 2020 December 17 [cit. 2020-12-27]
 99. Barrot, L., Asfar, P., Mauny, F., Winiszewski, H., Montini, F., Badie, J., Quenot, J. P., Pili-Floury, S., Bouhemad, B., Louis, G., Souweine, B., Collange, O., Pottecher, J., Levy, B., Puyraveau, M., Vettoretti, L., Constantin, J. M., Capellier, G., & LOCO2 Investigators and REVA Research Network (2020). Liberal or Conservative Oxygen Therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England journal of medicine*, 382(11), 999–1008.
 100. Chu, D. K., Kim, L. H., Young, P. J., Zamiri, N., Almenawer, S. A., Jaeschke, R., Szczeklik, W., Schünemann, H. J., Neary, J. D., & Alhazzani, W. (2018). Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 391(10131), 1693–1705.
 101. Austin MA, Wills KE, Blizzard L, Walters EH, Wood-Baker R. Effect of high flow oxygen on mortality in chronic obstructive

- pulmonary disease patients in prehospital setting: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c5462. Published 2010 Oct 18.
102. Cabrini, L., Ghislanzoni, L., Severgnini, P., Landoni, G., Baiardo Redaelli, M., Franchi, F., & Romagnoli, S. (2020). Early versus late tracheal intubation in COVID-19 patients: a pro-con debate also considering heart-lung interactions. *Minerva cardiologica*, 10.23736/S0026-4725.20.05356-6. Advance online publication.
 103. Matta, A., Chaudhary, S., Bryan Lo, K., DeJoy, R., 3rd, Gul, F., Torres, R., Chaisson, N., & Patarroyo-Aponte, G. (2020). Timing of Intubation and Its Implications on Outcomes in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019 Infection. *Critical care explorations*, 2(10), e0262.
 104. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan, H., Peto, R., Henao-Restrepo, A. M., Preziosi, M. P., Sathiyamoorthy, V., Abdoor Karim, Q., Alejandria, M. M., Hernández García, C., Kieny, M. P., Malekzadeh, R., Murthy, S., Reddy, K. S., Roses Periago, M., Abi Hanna, P., Ader, F., Al-Bader, A. M., Alhasawi, A., Allum, E., Alotaibi, A., ... Swaminathan, S. (2020). Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *The New England journal of medicine*, *NEJMoa2023184*. Advance online publication.
 105. Beigel, J. H., Tomashek, K. M., Dodd, L. E., Mehta, A. K., Zingman, B. S., Kalil, A. C., Hohmann, E., Chu, H. Y., Luetkemeyer, A., Kline, S., Lopez de Castilla, D., Finberg, R. W., Dierberg, K., Tapsen, V., Hsieh, L., Patterson, T. F., Paredes, R., Sweeney, D. A., Short, W. R., Touloumi, G., ... ACTT-1 Study Group Members (2020). Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *The New England journal of medicine*, 383(19), 1813–1826.
 106. Kalil, A. C., Patterson, T. F., Mehta, A. K., Tomashek, K. M., Wolfe, C. R., Ghazaryan, V., Marconi, V. C., Ruiz-Palacios, G. M., Hsieh, L., Kline, S., Tapsen, V., Iovine, N. M., Jain, M. K., Sweeney, D. A., El Sahly, H. M., Branche, A. R., Regalado Pineda, J., Lye, D. C., Sandkovsky, U., Luetkemeyer, A. F., ... Beigel, J. H. (2020). Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England journal of medicine*, *NEJMoa2031994*. Advance online publication.
 107. Therapeutics and COVID-19: living guideline World Health Organization Organization [online]. 2020 December 17 [cit. 2020-12-24]
 108. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce [online]. 2020 December 17 [cit. 2020-12-20]
 109. Kümpel, P., Holub, M., Roháčová, H., Plíšek, S., Doporučený postup SIL ČLS JEP léčby pacientů s onemocněním covid-19 [online]. 2020 August 28 [cit. 2020-12-24]
 110. RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*, *NEJMoa2021436*. Advance online publication.
 111. Angus, D. C., Derde, L., Al-Beidh, F., Annane, D., Arabi, Y., Beane, A., van Bentum-Puijk, W., Berry, L., Bhimani, Z., Bonten, M., Bradbury, C., Brunkhorst, F., Buxton, M., Buzgau, A., Cheng, A. C., de Jong, M., Detry, M., Estcourt, L., Fitzgerald, M., Goossens, H., ... Carr-Knott, L. (2020). Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 324(13), 1317–1329.
 112. Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(13):1298-1306.
 113. Jeronimo, C., Farias, M., Val, F., Sampaio, V. S., Alexandre, M., Melo, G. C., Safe, I. P., Borba, M., Abreu-Netto, R. L., Maciel, A., Neto, J., Oliveira, L. B., Figueiredo, E., Dinelly, K., Rodrigues, M., Brito, M., Mourão, M., Pivoto João, G. A., Hajjar, L. A., Bassat, Q., ... , for the Metcovid Team (2020). Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, *ciaa1177*. Advance online publication.
 114. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne, J., Murthy, S., Diaz, J. V., Slutsky, A. S., Villar, J., Angus, D. C., Annane, D., Azevedo, L., Berwanger, O., Cavalcanti, A. B., Dequin, P. F., Du, B., Emberson, J., Fisher, D., Giraudeau, B., Gordon, A. C., Granholm, A., Green, C., Haynes, R., ... Marshall, J. C. (2020). Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*, 324(13), 1330–1341.
 115. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013600. Published 2020 Jul 10.
 116. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [online]. 2020 December 2 [cit. 2020-12-18]
 117. Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol*. 2020;190(3):e154-e156.

MUDr. Milan Trojáněk, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK
 Budínova 2
 180 81 Praha 8
 E-mail: milan.trojaneck@bulovka.cz