

# COVID-19 infekcija u bolesnika s reumatskim bolestima

---

**Mikulec, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:485416>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-22**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI**

**I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Mikulec**

**COVID-19 INFEKCIJA U BOLESNIKA S  
REUMATSKIM BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI**

**I DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Ana Mikulec**

**COVID-19 INFEKCIJA U BOLESNIKA S  
REUMATSKIM BOLESTIMA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2021.**

Rad je izrađen u Kliničkom bolničkom centru Osijek na Zavodu za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju.

Mentor rada: prof. dr. sc. Jasminka Milas-Ahić, dr. med.

Rad ima 30 listova i 9 tablica.

*Hvala mojoj mentorici prof. dr. sc. Jasminki Milas-Ahić, dr. med. na prihvaćanju mentorstva i pomoći pri izradi ovog rada. Hvala mojoj obitelji, prijateljima i dečku koji su bili uz mene na ovom putu. Uz vas je sve lakše!*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. Karakteristike najčešćih reumatskih bolesti</b> .....	1
<b>1.1.1. Reumatoidni artritis</b> .....	1
<b>1.1.2. Sistemski eritemski lupus</b> .....	2
<b>1.1.3. Seronegativni spondiloartritis</b> .....	3
<b>1.2. Liječenje reumatskih bolesti</b> .....	4
<b>1.3. COVID-19 infekcija</b> .....	4
<b>1.4. Povezanost COVID-19 infekcije i reumatskih bolesti</b> .....	6
<b>2. CILJEVI</b> .....	8
<b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....	9
<b>3.1. Ustroj studije</b> .....	9
<b>3.2. Ispitanici</b> .....	9
<b>3.3. Metode</b> .....	9
<b>3.4. Statističke metode</b> .....	9
<b>4. REZULTATI</b> .....	11
<b>5. RASPRAVA</b> .....	17
<b>5.1. Ograničenje studije</b> .....	19
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	20
<b>7. SAŽETAK</b> .....	21
<b>8. SUMMARY</b> .....	22
<b>9. LITERATURA</b> .....	23
<b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....	29

## **POPIS KRATICA**

ACE2 – angiotenzin konvertirajući enzim 2 (engl. *angiotensin-converting enzyme 2*)

ALT – alanin aminotransferaza

ARDS – akutni teški respiratorni distres (engl. *acute respiratory distress syndrome*)

AS – ankilozantni spondilitis

AST – aspartat aminotransferaza

COVID-19 – koronavirusna bolest (engl. *coronavirus disease*)

CRP – c-reaktivni protein

DMARD – lijek koji modificira tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drug*)

GK – glukokortikoidi

IL – interleukin

JAK inhibitori – inhibitori Janus kinaze

NSAID – nesteroidni protuupalni lijek (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*)

PsA – psorijatični artritis

RA – reumatoidni artritis

RF – reumatoidni faktor

RNA – ribonukleinska kiselina

RT-PCR – engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*

SARS-CoV-2 – teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*).

SLE – sistemski eritemski lupus (engl. *systemic lupus erythematosus*)

SpO<sub>2</sub> – saturacija kisikom

TNF $\alpha$  – faktor nekroze tumora



## 1. UVOD

Reumatske bolesti su velika skupina bolesti koje u prvom redu zahvaćaju zglobove te vezivno tkivo, ali mogu zahvatiti i ostala tkiva i organe (1). Prema klasifikaciji Odbora za nomenklaturu i podjelu Američkoga reumatološkog društva dijelimo ih u deset različitih skupina. Prva skupina su difuzne bolesti vezivnog tkiva u koje ubrajamo reumatoidni artritis, juvenilni artritis, sistemski eritemski lupus, sistemsku sklerozu, polimiozitis, nekrotizirajući vaskulitis i druge vaskulopatije, Sjögrenov sindrom i ostale. Drugu skupinu čine spondiloartritisi (ankilozantni spondilitis, Reiterov sindrom, psorijatični artritis, artritis povezan s upalnim bolestima crijeva). Prve dvije skupine obuhvaćaju najčešće bolesti koje se susreću u kliničkoj praksi. Ostale skupine čine osteoartritisi, reumatski sindromi povezani s infekcijskim agensima, metaboličke i endokrine bolesti povezane s reumatskim stanjima, neoplazme, neurovaskularne bolesti, bolesti kosti i hrskavice, izvanzglobne bolesti te različite bolesti povezane sa zglobnim manifestacijama (2).

### 1.1. Karakteristike najčešćih reumatskih bolesti

#### 1.1.1. Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis (RA) je kronična sistemna autoimuna bolest koju obilježava perzistentni sinovitis, propadanje zglobne hrskavice i koštane erozije. Osim zahvaćanja sinovijalne ovojnice bolest može zahvatiti ostala tkiva i organe (2). RA se češće javlja kod žena i to dva do tri puta češće u odnosu na muškarce (3). Etiopatogeneza nije u potpunosti razjašnjena, ali radi se o utjecaju okolišnih čimbenika na genetski predisponirane osobe te poremećaju imunološkog sustava. Najčešći okolišni čimbenici koji se opisuju kao pokretači nepravilnog imunološkog odgovora su pušenje te pojedini virusi i bakterije. Također jedan od čimbenika koji pridonosi riziku je pretilost (4). RA je povezan s određenim HLA-antigenima što ukazuje na genetsku predispoziciju (2). Patološki imunološki odgovor očituje se pretjeranom aktivnošću T-stanica (najviše Th1 i Th17) i proizvodnjom proupalnih citokina kao što su IL-1, IL-6, IL-17 i TNF- $\alpha$  te pojavom specifičnih autoantitijela poput reumatoidnog faktora i anticitrulinskih antitijela. Kliničke manifestacije možemo podijeliti u sisteme (slabost, malaksalost, gubitak tjelesne težine, febrilitet), zglobne i izvanzglobne. Zahvaćanje zglobova je temelj kliničke slike. Početno su zahvaćeni simetrično mali zglobovi stopala i šaka (metakarpofalangealni,

metatarzofalangealni i proksimalni interfalangealni) (4). Kasnije se bolest može proširiti na veće zglobove ramena, koljena, laktove i kukove, a u manjem postotku i na vratnu kralježnicu. U kliničkoj slici prevladavaju bolovi i jutarnja zakočenost zglobova, otekline zglobova, a u uznapredovalom stadiju dolazi do devijacija i karakterističnih deformacija (3). U izvanzglobne manifestacije ubrajamo zahvaćanje drugih tkiva i organa kao što su: koža, oči, srce, pluća, živčani sustav, krvotvorni sustav, bubrezi i koštani sustav. Najkarakterističnije izvanzglobne manifestacije su reumatoidni čvorići koji se javljaju kod 20 % bolesnika (1). Dijagnoza se postavlja uz pomoć kliničke slike te laboratorijskih nalaza i radiološke obrade. U laboratorijskim nalazima često nalazimo povišene upalne pokazatelje (CRP, SE) i anemiju kronične bolesti. Od ostalih obilježja treba spomenuti pozitivan reumatoidni faktor kod više od 80 % bolesnika, pozitivna anticitrulinska antitijela (ACPA) kod 70 % oboljelih, te kod manjeg broja oboljelih pozitivna antinuklearna antitijela (ANA) i antineutrofilna citoplazmatska antitijela. Danas postoje dijagnostički kriteriji (ACR/EULAR) koji koriste sustav bodovanja i prema ukupnom zbroju postavljaju konačnu dijagnozu RA-a (4).

### 1.1.2. Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus (SLE, od engl. *systemic lupus erythematosus*) je autoimuna i multisistemska kronična upalna bolest koju karakterizira stvaranje patogenih autoantitijela i imunokompleksa te posljedično oštećenje različitih tkiva i organa. SLE se uglavnom javlja kod žena i to najčešće u njihovom reproduktivnom razdoblju (2). Pacijenti sa SLE-om imaju povećani rizik smrtnosti koji je dva do pet puta veći od stope smrtnosti opće populacije (5). Vodeći uzrok smrti kod bolesnika sa SLE-om su infekcije (od 25 % do 50 %), a na drugom mjestu spominju se kardiovaskularne bolesti (6 – 8). Etiologija SLE-a nije poznata, iako se smatra da bolest nastaje interakcijom pojedinih egzogenih i endogenih čimbenika kod genetski predisponiranih osoba. Najvažniji endogeni čimbenik je hormon estrogen, a od egzogenih ultraljubičasto zračenje, razni virusi i bakterije te kemijski čimbenici (9). Od kliničkih manifestacija karakteristične su kožne promjene kao što su „leptirast” osip na licu i alopecija (3). Osim kože često su zahvaćeni zglobovi (artralgije i artritis) i bubrezi (glomerulonefritis). Ostali sustavi koji mogu biti zahvaćeni su respiratorni, kardiovaskularni, neurološki te gastrointestinalni. Ponekad može doći do pojave tromba zbog kojih nastaju mikro ili makroinfarkti (2). U laboratorijskim nalazima često se zapaža citopenija i to najčešće leukopenija, anemija te trombocitopenija koja je povezana s antifosfolipidnim sindromom (10).

### 1.1.3. Seronegativni spondiloartritisi

U seronegativne spondiloartritise ubrajamo sljedeće bolesti: ankilozantni spondilitis, reaktivni artritis, psorijatični artritis, enteropatski artritis i nediferencirani artritis. Sve ove bolesti imaju određena zajednička obilježja poput genetske predispozicije (prisutnost HLA-B27 antigena) te negativan reumatoidni faktor (RF), asimetrično zahvaćanje perifernih zglobova, zahvaćanje aksijalnog skeleta, entezitis, daktilitis i izvanzglobne značajke poput uveitisa, aortitisa, psorijaze i upalnih bolesti crijeva (4, 11).

Ankilozantni spondilitis (AS) je tipični predstavnik spondiloartritisa u kojem upalni imunološki proces zahvaća uglavnom aksijalni skelet i sakroilijakalne zglobove. Češće se razvija u muškaraca u trećem desetljeću života (približni omjer muškaraca i žena je 2 – 3 : 1) (12). Osim HLA-B27 antigena, postoje i drugi geni koji igraju ulogu u razvoju ove bolesti, a povezani su s TNF, IL-23 i IL-17 upalnim medijatorima (4). Pacijenti imaju simptome upalne križobolje koja se prezentira kroničnim bolovima u leđima, naročito u mirovanju te jutarnjom ukočenošću pretežno zdjelice i donjeg dijela leđa, ali može biti zahvaćen bilo koji dio kralježnice. Artritis i entezitis Ahilove tetive su najčešće periferne manifestacije, a od ostalih manifestacija mogu se javiti uveitis, aortitis i plućna fibroza (12). Kako bolest napreduje, početni sinovitis prelazi u faze okoštavanja te dovodi do nastanka ankiloze kralježnice.

Psorijatični artritis (PsA) je kronični upalni poremećaj koji može zahvatiti zglobove, ovojnice tetiva, enteze i aksijalni kostur. Upalni artritis javlja se u 2 – 3 % slučajeva opće populacije, ali među bolesnicima sa psorijazom prevalencija upalnog artritisa varira od 6 % do 42 % (13). PsA se javlja podjednako u oba spola (3). Smatra se da su dendritičke stanice u koži pokretači imunološkog odgovora i aktivacije CD8+ T-limfocita ključnih u nastanku bolesti. Oni vezanjem na antigene započinju upalnu reakciju koja dovodi do oštećenja ciljnih tkiva i organa (4). U početku se obično prezentira kao oligoartikularna i blaga bolest. Međutim, s vremenom PsA postaje poliartikularni i prelazi u teški oblik. Pacijenti s PsA-om mogu doživjeti značajnu invalidnost, s teškim oštećenjem zglobova, digitalnu deformaciju, funkcionalno oštećenje i oštećenje kvalitete života (14). Tipična klinička značajka je daktilitis. Promjene na noktima (oniholiza, distrofija, hiperkeratoza, leukonihija i dr.) vrlo su česte i pomažu razlikovati pacijente koji imaju PsA od ostalih bolesti (15). Izvanzglobne manifestacije kod PsA-a su rijetke (3).

## 1.2. Liječenje reumatskih bolesti

Liječenje reumatskih bolesti obuhvaća slijedeće: farmakološko liječenje, fizikalnu terapiju te kirurško liječenje. Cilj farmakološkog liječenja je smanjiti protuupalno djelovanje i ublažiti bol te usporiti progresiju same bolesti (2). U planiranju i praćenju ishoda liječenja, važno je procijeniti i redovno pratiti aktivnost bolesti. Za liječenje simptoma najčešće se koriste nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, od engl. *non-steroidal anti-inflammatory drug*), analgetici te niske doze glukokortikoida. Kod primjene glukokortikoida treba obratiti pažnju na moguće nuspojave, naročito u dugotrajnoj primjeni. Lijekovi koji modificiraju tijek bolesti (DMARD, od engl. *disease-modifying antirheumatic drug*) koriste se za kontrolu bolesti. Oni se dijele u konvencionalne sintetske lijekove (csDMARD), biološke lijekove (bDMARD) te ciljane sintetske lijekove (tsDMARD) (4). Skupini konvencionalnih sintetskih lijekova koji modificiraju bolest pripadaju: metotreksat, sulfasalazin, hidrosiklorokin i leflunomid. Metotreksat je lijek izbora iz ove skupine, a djeluje tako da inhibira aktivaciju T-stanica i neutrofile. Također može se kombinirati s drugim lijekovima iz iste ili različite skupine (4). Biološki lijekovi su nova generacija lijekova koji djeluju najsnažnije na patofiziološke procese koji se događaju u stanicama. Cilj biološke (anticitokinske) terapije je blokada receptora na površini stanice te inaktivacija upalnog signala (2). U Hrvatskoj su odobreni sljedeći lijekovi: TNF $\alpha$  inhibitori (infliksimab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab), inhibitori IL-6 (tocilizumab, sarilumab), inhibitor B-limfocita anti-CD20 (rituksimab), inhibitori IL-17A (sekukinumab, iksekizumab), inhibitor IL12/23 (ustekinumab) (4). Od lijekova koji spadaju u skupinu tsDMARD najpoznatiji su inhibitori Janus kinaze (JAK): tofacitinib, baricitinib i upadacitinib. Ovo su male molekule koje djeluju na inhibiciju signalnog puta unutar stanice i proupalnog staničnog odgovora (4).

Fizikalna terapija ubraja se u funkcionalno liječenje, a cilj joj je održati snagu mišića i pokretljivost zglobova. Kirurško liječenje može se provoditi u ranoj fazi bolesti kao preventivni zahvat, a u kasnoj fazi za rješavanje komplikacija (npr. ugradnja endoproteze) (2).

## 1.3. COVID-19 infekcija

Teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) uzročnik je koronavirusne bolesti (COVID-19, od engl. *coronavirus disease*) koja je zarazila milijune ljudi širom svijeta. Izbijanje epidemije uzrokovane novim koronavirusom životinjskog podrijetla započelo je u

Kini u prosincu 2019. godine. Ubrzo je preraslo u globalni zdravstveni problem koji je Svjetska zdravstvena organizacija proglasila pandemijom u ožujku 2020. godine (16). Ažurirani podaci pokazuju više od 151 803 822 zaraženih i 3 186 538 smrtnih slučajeva. U Hrvatskoj je prvi slučaj zabilježen krajem veljače 2020. godine, a trenutno je 335 173 potvrđenih slučajeva te 7 182 smrtnih slučajeva (17).

Bolest COVID-19 je uglavnom respiratorna infekcija u rasponu od asimptomatskih ili oligosimptomatskih slučajeva pa sve do teških i životno ugrožavajućih, koji razviju intersticijsku upalu pluća, akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) i smrt (18). Ovaj RNA virus ulazi u stanice domaćina vežući se za receptor angiotenzin konvertirajućeg enzima 2 (ACE2). ACE2 je membranski protein i izražen je na stanicama bubrega, srca, gastrointestinalnog trakta, krvnih žila i stanicama plućnog alveolarnog epitela, koje su posebno sklone virusnoj infekciji (19). Pacijenti s bolesti COVID-19 često se prezentiraju s vrućicom, glavoboljom, bolovima u zglobovima i mišićima, simptomima gornjeg respiratornog trakta kao što su suhi kašalj, grlobolja i kratkoća daha, zatim gubitkom osjeta mirisa (anosmija) te okusa (ageuzija). Može biti zahvaćen i gastrointestinalni sustav (proljev, mučnina i povraćanje). Podaci prikazuju da starije osobe razvijaju daljnje komplikacije te da je stopa smrtnosti među njima veća (20). Komplikacije infekcije uključuju teške respiratorne simptome, tromboembolijske incidente, neurološke simptome, zatajenje bubrega i sepsu (21). Kliničko očitovanje i oporavak u velikoj mjeri ovise o imunitetu domaćina i stupnju upalnog odgovora. Imunitet domaćina može djelovati na dva načina: može pružiti jak imunološki odgovor adekvatan za uklanjanje virusa, dok s druge strane pretjerano lučenje proupalnih citokina potaknuto nekontroliranim imunološkim odgovorom može izazvati teški tijek bolesti, a time pogoršati i prognozu COVID-19 (22 – 25). ARDS prati masivan imunološki odgovor poznat kao citokinska oluja koji je karakteriziran oslobađanjem velikih količina proinflammatoryh medijatora kao što su interleukin-6 (IL-6), IL-1 i faktor nekroze tumora  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (26). Analize popratnih bolesti u bolesnika s COVID-19 sugeriraju da bi dijabetes, respiratorne bolesti i kardiovaskularne bolesti mogli biti čimbenici rizika za COVID-19 (27).

Dijagnoza bolesti COVID-19 postavlja se na temelju kliničke slike i pozitivnog nalaza lančane reakcije polimerazom (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, *RT-PCR*) na SARS-CoV-2 iz obriska/aspirata nazofarinksa i/ili orofarinksa. Na dijagnozu upućuju i radiografski nalazi koji pokazuju obostrano plućno zahvaćanje te promijenjeni laboratorijski nalazi (28). Najčešće prijavljeni abnormalni laboratorijski testovi uključuju leukopeniju, limfopeniju i hipoalbuminemiju. Može se vidjeti povišenje upalnih pokazatelja, uključujući

brzinu sedimentacije eritrocita, CRP-a i d-dimera. Oni signaliziraju početak citokinske oluje kod pacijenata, što uvelike povećava šanse za razvoj ARDS-a. Nerijetko se susreću abnormalni testovi jetrene funkcije uključujući povišenu razinu alanin i aspartat aminotransferaze (ALT, AST), kreatin kinaze i laktat dehidrogenaze (29).

Do danas farmakološka terapija još nije dokazala učinkovitost. Osnova liječenja bolesti COVID-19 je ublažiti simptome te spriječiti komplikacije bolesti. Također uključuje mjere intenzivnog liječenja kod teže oboljelih. Trenutni lijekovi i terapija koji se preporučuju u Hrvatskoj prema točno određenim smjernicama su remdesivir (za bolesnike sa težim oblikom pneumonije koja je definirana  $SpO_2 < 93\%$  na sobnom zraku), kortikosteroidi (nakon tjedan dana bolesti), antagonisti IL-6 sarilumab, siltuksimab i tocilizumab (u okviru kliničkih studija), antimikrobna terapija te simptomatska terapija koja uključuje nadomjesnu terapiju kisikom, antitrombotičku profilaksu te antipirezu (30). U Republici Hrvatskoj trenutno je odobreno nekoliko vrsta cjepiva: adenovirusna cjepiva (AstraZeneca i Sveučilište u Oxfordu; Janssen Vaccines & Prevention BV) i mRNA cjepiva (cjepiva proizvođača BioNTech i Pfizer te proizvođača Moderna Biotech Spain, S.L) (31).

### **1.4. Povezanost COVID-19 infekcije i reumatskih bolesti**

Reumatske bolesti su vrlo heterogene s obzirom na kliničke značajke, sistemske manifestacije, povezane popratne bolesti i vrstu terapije. Od izbijanja pandemije postoji zabrinutosti o mogućem razvoju teškog i po život opasnog stanja kod bolesnika s reumatskim bolestima (32). Sve je veća potreba za pojašnjavanjem incidencije i tijeka COVID-19 infekcije kod ovih bolesnika radi što bolje kontrole bolesti. Mnoge kronične imunološki posredovane upalne bolesti karakterizira ukupni porast rizika zaraznih bolesti, posebno virusnih infekcija poput gripe (33). Korištenje immunosupresivnih lijekova koji modificiraju tijek bolesti može biti dodatni jatrogeni čimbenik rizika (34). Od početka pandemije COVID-19, utvrđeni su brojni čimbenici za teški oblik bolesti. Imaju li pacijenti s reumatskim bolestima, posebno oni koje primaju DMARD, povećani rizik infekcije SARS-CoV-2 ili teškog oblika bolesti COVID-19 ostaje nejasno, iako nedavne epidemiološke studije daju određene informacije o težini i učestalosti bolesti u ovih pacijenata.

Nedavni podaci pokazuju da su pacijenti s RA-om, SLE-om i psorijazom, udruženi s COVID - 19 infekcijom imali veći omjer smrti u usporedbi s osobama bez autoimunih reumatskih bolesti, posebno oni koji su primali visoke doze kortikosteroida (35, 36). S druge strane, postoje studije koje pokazuju da je u bolesnika s reumatskim bolestima i SARS-CoV-2 infekcijom bolest

izražena s blagim kliničkim simptomima bez teških posljedica, zbog upotrebe cs/bDMARD (37 – 39). Mnogi citokini, poput TNF i IL-6, uključeni su kako u fiziološki odgovor, tako i u patološki odgovor (npr. „citokinska oluja“ viđena u COVID-19) (40). Inhibitori citokina koji se koriste u reumatskim bolestima su stoga zanimljivi, radi potencijalne učinkovitosti u liječenju teškog oblika COVID-19, a otvoreno je pitanje može li njihova kronična primjena u bolesnika s reumatskim bolestima promijeniti tijek infekcije (41). Na početku pandemije nekoliko studija sugeriralo je potencijalnu terapijsku ulogu nekih antireumatskih imunomodulirajućih lijekova (kao što su hidroksiklorokin i tocilizumab), koji mogu ometati virusnu infekciju ili citokinsku oluju (22, 42, 43), ali naknadne studije nisu pokazale njihovu učinkovitost za poboljšanje kliničkog stanja u bolesnika zaraženih COVID-19 (44 – 46).

Kako bi se što bolje razumjela incidencija i prognoza razvili su se međunarodni registri bolesnika s reumatskim bolestima i dijagnozom COVID-19. Ti su podaci pokazali da su loši prognostički čimbenici za infekciju slični kao i za opću populaciju, a uključuju dob i komorbiditete (47). Također registar pokazuje da pacijenti liječeni glukokortikoidima imaju lošije kliničke ishode, dok oni koji su liječeni anti-TNF terapijom, posebno ako su korišteni kao monoterapija, imaju smanjen rizik od hospitalizacije (37). Međutim, svaka studija odnosno registar ima ograničenu veličinu uzorka. Kronična primjena glukokortikoida umjerene ili visoke doze povezana je s hospitalizacijom i teškim oblikom COVID-19 (37). Studija Strangfelda i suradnika jasno pokazuje da postoji povezanost između primjene visokih doza glukokortikoida, kako je definirano dozom prednizolona od 10 mg ili više i smrtnosti (32). Glukokortikoidi su visoko učinkoviti imunosupresivi i čak se pokazalo da smanjuju smrtnost u ozbiljnim slučajevima infekcija COVID-19 smanjenjem upalnog tereta stoga je razumno pretpostaviti da predisponiraju zarazi (48). Kod reumatskih bolesti dobro je poznato da glukokortikoidi povećavaju rizik od bakterijske infekcije. Jednom studijom utvrđeno je da je porast infekcija s dozama prednizolona od 10 mg i više deset puta veći (49). Međutim, ono što je manje jasno jest jesu li oni neovisni čimbenik rizika za smrtnost od COVID-19 ili su povezani s aktivnošću bolesti. Trenutna reumatološka praksa ima za cilj smanjiti dugoročnu izloženost glukokortikoidima zbog njihovih sistemskih nuspojava. Stoga se visoke doze glukokortikoida primjenjuju kod bolesnika s autoimunom reumatskom bolesti koji imaju, po definiciji, visoku aktivnost bolesti (50). Nadalje, trenutne preporuke EULAR-a (europska liga za borbu protiv reumatizma) predlažu nastavljanje imunomodulacijske terapije tijekom pandemije SARS-CoV-2 kako bi se izbjegao recidiv bolesti (51, 52).

## 2. CILJEVI

Ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. Ispitati rizične čimbenike za teži oblik COVID-19 infekcije u bolesnika s reumatskim bolestima.
2. Ispitati povezanost liječenja pacijenata s reumatskim bolestima i komplikacija bolesti COVID-19.



### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječno istraživanje s povijesnim podacima (53).

#### 3.2. Ispitanici

U istraživanje su bili uključeni pacijenti s reumatskim bolestima koji su preboljeli COVID-19 infekciju, a javili su se u razdoblju od ožujka 2020. do kraja ožujka 2021. godine na Zavod za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju, KBC-a Osijek. Svim pacijentima infekcija je potvrđena pozitivnim RT-PCR testom iz obriska nazofarinksa. Ukupan broj bolesnika je bio 55.

#### 3.3. Metode

Podaci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije za svakog pojedinog bolesnika uz odobrenje voditeljice Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek. Varijable koje su se promatrale su: osnovni demografski podaci o bolesniku (dob, spol), podaci o reumatskoj bolesti (točna dijagnoza, aktivnost bolesti, terapija, prekid terapije za vrijeme COVID-19 infekcije), podaci o COVID-19 infekciji (simptomi, trajanje bolesti, liječenje, hospitalizacija, komplikacije, ishod), uzimanje ACE inhibitora, komorbiditeti (hipertenzija, šećerna bolest, kardiovaskularna, cerebrovaskularna i plućna bolest) i pušenje. Lijekovi za liječenje osnovne reumatološke bolesti podijeljeni su u nekoliko skupina: glukokortikoidi, csMARD, bDMARD i JAK inhibitori. Također je izdvojena i točna doza glukokortikoida ako ih pacijent primjenjuje te uzima li više lijekova iz skupine csDMARD. Podaci koji su se tražili preuzeti su sa službene stranice „EULAR” (54).

#### 3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su  $\chi^2$  testom. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su zbog odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$  (55). Za statističku analizu korišten

### 3. ISPITANICI I METODE

je statistički program MedCalc® Statistical Software version 19.6 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2020).

#### 4. REZULTATI

U promatranom razdoblju od ožujka 2020. godine do kraja ožujka 2021. godine prikupljeno je 55 ispitanika s reumatskim bolestima koji su preboljeli COVID-19 infekciju od kojih je 21 (38 %) muškaraca i 34 (62 %) žena. Medijan dobi pacijenata iznosi 59 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 65 godina), u rasponu od 31 do 80 godina.

Prema obliku COVID-19 infekcije ispitanici su podijeljeni na one koji su razvili blaži oblik i one koji su razvili teži oblik i komplikacije. Najčešća komplikacija kod svih pacijenata bila je pneumonija. Najveći udio pacijenata razvio je blažu kliničku sliku bolesti, a zabilježen je samo jedan smrtni slučaj (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Klinička slika COVID-19 infekcije kod bolesnika s reumatskim bolestima

	Broj (%) ispitanika
Blaga klinička slika	38 (69)
Razvijene komplikacije	17 (31)
Smrt	1 (2)

Medijan trajanja bolesti je 16 dana (interkvartilnog raspona od 10 do 21 dana), u rasponu do maksimalnog trajanja od 45 dana. Najčešći simptomi bili su umor, slabost praćeni temperaturom i bolovima u zglobovima i mišićima. Najrjeđe zabilježeni simptomi su bolovi u prsima i simptomi gastrointestinalnog trakta (proljevanje, povraćanje, mučnina i bolovi u abdomenu). Od simptoma gornjeg respiratornog trakta zabilježeni su kašalj, grlobolja, kratkoća daha i rinoreja (Tablica 2.).

Nema značajne povezanosti spola s razvojem komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom (Tablica 3.).

Značajno su stariji ispitanici koji su razvili komplikacije, medijana dobi 63 godine (interkvartilnog raspona od 59 do 71 godinu), u odnosu na ispitanike s blažim oblikom bolesti (Mann Whitney U test,  $P = 0,008$ ) (Tablica 4.).

**Tablica 2.** Raspodjela blažih simptoma kod ispitanika s reumatskom bolesti i COVID-19 infekcijom

Blaži simptomi	Broj (%) ispitanika
Umor	44 (83)
Slabost	42 (79)
Temperatura	41 (79)
Atralgija i mialgija	35 (67)
Simptomi gornjeg respiratornog trakta	35 (67)
Anosmija	27 (52)
Glavobolja	26 (50)
Dizgeuzija	25 (48)
Bol u prsima	19 (37)
Simptomi gastrointestinalnog trakta	13 (25)

**Tablica 3.** Povezanost spola s razvojem komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom

	Broj (%) ispitanika prema komplikaciji			P*
	Da	Ne	Ukupno	
Spol				
Muški	9 (43)	12 (57)	21 (38)	0,14
Ženski	8 (23)	26 (77)	34 (62)	

\* $\chi^2$  test**Tablica 4.** Povezanost dobi s razvojem komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom

	Medijan (interkvartilni raspon) prema komplikacijama		Razlika	95 % raspon Pouzdanosti	P*
	Blaži oblik bolesti	Komplikacije			
Dob	56 (48 – 62)	63 (59 – 71)	8	3 – 14	<b>0,008</b>

\*Mann Whitney U test

Najčešće dijagnoze reumatskih bolesti bile su SLE, RA i SpA. Od ukupnog broja ispitanika njih 5 (9 %) ima SLE, 18 (33 %) RA, a SpA njih 25 (46 %). Po jedan pacijent imao je polimiozitis, vaskulitis, Sjögrenov sindrom, retroperitonealnu fibrozu, antisintetaza sindrom i sklerodermiju, dok su dva pacijenta imala dijagnozu erythema nodosum. Nije pokazana statistički značajna razlika između dijagnoze reumatske bolesti i razvoja komplikacija (Tablica 5.).

**Tablica 5.** Povezanost dijagnoze reumatske bolesti s razvojem komplikacijama

Dijagnoza	Broj (%) ispitanika prema komplikaciji			P*
	Blaži oblik bolesti	Komplikacije	Ukupno	
SpA	19 (76)	6 (24)	25 (45)	0,32
RA	12/18	6/18	18 (33)	0,78
SLE	3/5	2/5	5 (9)	0,65
<b>Ostale dijagnoze</b>				
Polimiozitis	0/6	1/2	1/8	0,43
Vaskulitis	1/6	0/2	1/8	
Sjögrenov sindrom	1/6	0/2	1/8	
Retroperitonealna fibroza	1/6	0/2	1/8	
Erythema nodosum	1/6	1/2	2/8	
Antisintetaza sindrom	0/6	1/2	1/8	
Sklerodermija	1/6	0/2	1/8	

SpA – spondiloartritis; RA – reumatoidni artritis; SLE – sistemski eritemski lupus

\* $\chi^2$  test

Također jedno od obilježja koje se pratilo je aktivnost same bolesti. Poznati su podaci za 14 (25 %) ispitanika. U fazi remisije bilo je 7/14 ispitanika. Kod 3/14 zabilježena je niska, a kod 4/14 srednja aktivnost bolesti.

Od 55 pacijenata, njih 21 (38 %) uzimalo je glukokortikoide. Za tri ispitanika poznato je da su prekinuli terapiju za vrijeme COVID-19 infekcije. Značajno više ispitanika uzima glukokortikoide s blažim oblikom bolesti nego li oni s komplikacijama ( $\chi^2$  test, P = 0,04).

Doza glukokortikoida je podijeljena u dvije grupe: od 5 – 10 mg i > 10 mg. Od 20 pacijenata za koje je poznata doza GK (za jednog pacijenta je nepoznata) njih 17 (85 %) prima manju dozu glukokortikoida, (5 – 10 mg) dok 3 pacijenta (15% ) prima više od 10 mg (Tablica 6.).

**Tablica 6.** Povezanost uzimanja glukokortikoida i razvoja komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom

Terapija	Broj (%) ispitanika prema komplikaciji			P*
	Blaži oblik bolesti	Komplikacije	Ukupno	
GK	11 (52)	10 (48)	21 (38)	<b>0,04</b>
Doza GK				
5 – 10 mg	10/17	7/17	17 (85)	0,43
> 10 mg	1/3	2/3	3 (15)	

GK – glukokortikoidi

\* $\chi^2$  test

Ostala terapija podijeljena je u nekoliko skupina: bDMARD, vrsta bDMARD-a koja uključuje inhibitore TNF $\alpha$ , inhibitore IL-23, inhibitore IL-17A, inhibitor CD-20, JAK inhibitore i csDMARD. Također promatrano je uzima li pacijent jedan ili dva i više lijekova iz skupine csDMARD.

Od 55 pacijenata njih 18 (33 %) prima biološku terapiju, od toga njih 13/18 inhibitore TNF $\alpha$ , 3/18 inhibitore IL-17A, po jedan pacijent prima inhibitor CD-20, inhibitore IL-23 i JAK inhibitor.

Lijekove iz skupine csDMARD prima 34 (62 %) pacijenata, od toga njih 17 (50 %) prima jednu vrstu csDMARD, a njih 17 (50 %) dva ili više lijekova iz iste skupine. Najviše primjenjivani lijek je metotreksat. Nije pokazana statistički značajna razlika između povezanosti ostale terapije i razvoja komplikacija (Tablica 7.).

Ishod COVID-19 infekcije podijelili smo u tri skupine: potpuni oporavak, djelomični oporavak i smrtni ishod. Dostupni su podaci za 39 ispitanika. Njih 36 (92 %) se potpuno oporavilo, 2 (5 %) se djelomično oporavilo i jedna pacijentica je umrla. 13/18 pacijenata na biološkoj terapiji se potpuno oporavilo. Za ostalih 5 pacijenata podaci nisu dostupni (Tablica 8.).

**Tablica 7.** Povezanost uzimanja bDMARD i csDMARD terapije s razvojem komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom

Terapija	Broj (%) ispitanika prema komplikaciji			P*
	Blaži oblik bolesti	Komplikacije	Ukupno	
bDMARD	12/18	6/18	18 (33)	0,79
Inhibitori TNF $\alpha$	9/13	4/13	13 (68)	0,54
Inhibitori IL-23	1	0	1 (5)	
Inhibitori IL-17A	2/3	1/3	3 (16)	
Inhibitori CD-20	0	1	1 (5)	
JAK inhibitori	1	0	1 (5)	
csDMARD	24 (71)	10 (29)	34 (62)	0,76
Dva ili više csDMARD	11/17	6/17	17 (50)	0,46

bDMARD – biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti; TNF – faktor nekroze tumora; IL – interleukin; JAK – Janus kinaza; csDMARD – konvencionalni sintetski lijekovi koji modificiraju tijek bolesti

\* $\chi^2$  test

**Tablica 8.** Raspodjela ispitanika koji su se potpuno oporavili prema vrsti biološke terapije

Terapija	Potpuni oporavak
bDMARD	
Inhibitori TNF $\alpha$	9/13
Inhibitori IL-23	1/1
Inhibitori IL-17A	2/3
JAK inhibitori	1/1

bDMARD – biološki lijekovi koji modificiraju tijek bolesti; TNF – faktor nekroze tumora; IL – interleukin; JAK – Janus kinaza

Ne postoji značajna statistička razlika između uzimanja ACE inhibitora, pušenja te popratnih bolesti: hipertenzije, dijabetesa, cerebrovaskularne, kardiovaskularne i plućne bolesti. Također nije pokazana statistički značajna korelacija između dva ili više komorbiditeta i razvoja komplikacija (Tablica 9.).

**Tablica 9.** Povezanost uzimanja ACE inhibitora, komorbiditeta i pušenja s razvojem komplikacija kod ispitanika s reumatskim bolestima i COVID-19 infekcijom

	Broj (%) ispitanika prema komplikaciji			P*
	Blaži oblik bolesti	Komplikacija	Ukupno	
Uzimanje ACE inhibitora	10/16	6/16	16 (29)	0,54
Hipertenzija	21 (70)	9 (30)	30 (56)	0,79
Dijabetes	2/4	2/4	4 (7)	0,41
Kardiovaskularne bolesti	10/15	5/15	15 (28)	0,86
Cerebrovaskularna bolest	0	1	1 (2)	0,14
Plućna bolest				
Astma	3/4	1/4	4 (80)	0,62
KOPB	1	0	1 (20)	
Pušenje	5/6	1/6	6 (18)	0,46
Dva ili više komorbiditeta	15 (63)	9 (37)	24 (44)	0,36

ACE inhibitori – inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest;

\* $\chi^2$  test



## 5. RASPRAVA

Trenutno nedostaju pouzdani podatci koji bi pomogli razumjeti ishode nakon infekcije SARS-CoV-2 kod pacijenata s reumatskim bolestima (51). Prema GRA registru koji uključuje 3729 pacijenata opisani čimbenici rizika za teži oblik bolesti COVID-19 i hospitalizaciju su starija dob, doza glukokortikoida > 10 mg i popratne bolesti koje uključuju hipertenziju, kardiovaskularne bolesti i kronične plućne bolesti (32).

Većina ispitanika u ovom istraživanju bile su žene, što se poklapa s činjenicom da se reumatske bolesti češće javljaju kod žena. Veći je broj muških ispitanika koji su razvili komplikacije, iako nije pokazana statistička značajnost. Podaci iz GRA registra također pokazuju da nije bilo značajne razlike u broju hospitalizacija na temelju spola (56). U našem istraživanju pokazalo se da stariji pacijenti imaju veći rizik od težeg oblika bolesti COVID-19, što je u skladu s više prethodno objavljenih studija (32, 56, 57). Nadalje, u našoj studiji nije pronađena nijedna specifična reumatska bolest koja bi bila statistički značajan faktor rizika za hospitalizaciju ili težinu bolesti.

Komorbiditeti su češći u ljudi koji umiru od COVID-19. Među svih 3729 uključenih ljudi u GRA registar, većina je imala barem još jednu bolest. Čimbenici povezani s teškim ishodom bolesti COVID-19 uključuju kroničnu bolest pluća ili kardiovaskularne bolesti u kombinaciji s hipertenzijom. Hipertenzija ili kardiovaskularna bolest posebno nije pokazala značajnu povezanost (32). Suprotno tome, među čimbenicima rizika koji nisu reumatske bolesti, istraživačka skupina za reumatologiju Brescia COVID-19 nije utvrdila razliku u popratnim bolestima između preminulih i živih pacijenata (58). Također naše istraživanje ne pokazuje značajnu razliku između popratnih bolesti i razvoja težeg oblika COVID-19. Također nije pokazana statistički značajna korelacija između prisutnosti dva ili više komorbiditeta i razvoja komplikacija. U istraživanju je pokazana niska prevalencija pušenja kod naših ispitanika; samo jedan ispitanik je razvio komplikacije, što nije u skladu s velikom metaanalizom Patanavanicha i suradnika koji su otkrili da je pušenje povezano s lošom prognozom (59). Te bi razlike mogle biti posljedica male veličine uzorka u našoj studiji.

U ovoj studiji nije pronađena povezanost između različitih lijekova koji se koriste za liječenje reumatskih bolesti i razvoja komplikacija ili hospitalizacije. Pokazalo se da su pacijenti koji su uzimali csDMARD-ove češće imali blaži oblik bolesti, ali niti jedan od njih nije statistički značajan. Ovo je slično rezultatima studije Santosa i suradnika (60). Jednako tako, druga je

publikacija pokazala slična otkrića, gdje početne reumatske terapije nisu promijenile stopu smrtnosti (61). GRA registar otkrio je kako je biološka terapija i ciljana sintetska monoterapija DMARD-ovima povezana s nižim stopama prijema u bolnice (37). U našem istraživanju, pacijenti koji su uzimali biološku terapiju imali su češće blaži oblik bolesti, ali nije se pokazalo statistički značajno. Većina pacijenata na biološkoj terapiji se potpuno oporavila, a najviše oni koji su uzimali inhibitore TNF- $\alpha$ . Prema podacima iz registra, pacijenti koji su uzimali inhibitore TNF- $\alpha$  također su imali nižu stopu hospitalizacije. Broj slučajeva uzimanja drugih bioloških lijekova ili JAK inhibitora bio je malen u našem istraživanju i nedovoljan da bi se pokazali drugi temeljni učinci. Iz ovoga možemo primijetiti da postoji vjerojatnost za potencijalnu korist bioloških lijekova u liječenju COVID-19, što dokazuju oni s težom bolešću koji imaju veće razine citokina, uključujući IL-6 i TNF (18). Terapija anti-TNF- $\alpha$  također je predložena kao potencijalna terapija kod COVID-19, ali to se temelji isključivo na pretkliničkim podacima (62).

Značajno više ispitanika s blažim oblikom bolesti nego li onih koji su razvili komplikacije uzima glukokortikoide. Kada se terapija podijelila u manju i veću dozu, nije pokazana statistička značajnost. 2/3 ispitanika koji su uzimali veću dozu razvili su teži oblik bolesti, međutim uzorak je premali da bi se donosio zaključak. Ovi podaci razlikuju se od onih iz registra liječnika (COVID-19 *Global Rheumatology Alliance physician-reported registry*) gdje je pokazano da su pacijenti koji su uzimali 10 mg ili više prednizolona/prednizona dnevno (ili ekvivalentne doze drugog steroida) češće hospitalizirani od pacijenata s nižim dozama steroida ili bez njih (37).

Prema GRA registru koji je uključivao 600 pacijenata, tijekom bolesti u bolesnika s reumatskim bolestima bio je oko dva tjedna do oporavka ili smrti što je pokazano i u našem istraživanju (37). Među simptomima COVID-19 naši su pacijenti najčešće javljali simptome umora i slabosti, vrućice, mijalgije što je u skladu s izvješćem njemačkog registra (63). Jedina preminula pacijentica imala je 59 godina i dijagnozu SLE. Uzimala je glukokortikoide u manjoj dozi i klorokin. Od komorbiditeta imala je više od tri komorbiditeta: hipertenziju udruženu s kardiovaskularnom bolesti, bubrežnu insuficijenciju i malignu bolest. Od komplikacija razvila je bilateralnu pneumoniju, respiratornu insuficijenciju, kardijalnu dekompenzaciju, kvadriplegiju i pancitopeniju. Pacijentica je preminula 24. dan bolesti pod kliničkom slikom multiorganskog zatajenja.

### 5.1. Ograničenje studije

Ova studija ima nekoliko ograničenja. Istraživanje ne obuhvaća sve slučajeve COVID-19 infekcije u bolesnika s reumatskom bolešću nego samo one koji su se javili kroz reumatološku/imunološku ambulantu u promatranom razdoblju. To potencijalno isključuje dio pacijenata koji su bili asimptomatski ili vrlo blage kliničke slike i nisu prijavljivali svoju bolest. Budući da su kriteriji za uključivanje u istraživanje ograničeni na one koji imaju reumatsku bolest i COVID-19, to isključuje mogućnost uspoređivanja s onima koji nemaju reumatsku bolest ili onima s reumatskom bolešću koji nemaju COVID-19. Nadalje, iako smo prikupljali informacije o upotrebi lijekova prije dijagnoze COVID-19, nemamo određene podatke o trajanju liječenja i prekidu terapije. Zbog nedostatka podataka, nije dokumentirana aktivnost bolesti za veći broj ispitanika što bi mogao biti jedan od važnijih čimbenika rizika za ishod bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem istraživanja koje je provedeno i dobivenih rezultata mogu se donijeti sljedeći zaključci:

1. Starija dob povezana je s težim oblikom bolesti COVID-19.
2. Nije zabilježen statistički značajan utjecaj spola na razvoj težeg oblika bolesti COVID-19.
3. Nije uočena povezanost komorbiditeta s razvojem težeg oblika bolesti COVID-19.
4. Upotreba glukokortikoida povezana je s manje komplikacija bolesti.
5. Nije uočena povezanost doze glukokortikoida i komplikacija bolesti COVID-19.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Ispitati čimbenike rizika za teži oblik COVID-19 infekcije u bolesnika s reumatskim bolestima te ispitati postoji li povezanost liječenja pacijenata s reumatskim bolestima i razvoja komplikacija bolesti COVID-19.

**Nacrt studije:** presječno istraživanje

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je bilo uključeno 55 pacijenata Zavoda za reumatologiju, kliničku imunologiju i alergologiju KBC-a Osijek s reumatskim bolestima i dokazanom COVID-19 infekcijom u razdoblju od ožujka 2020. do kraja ožujka 2021. godine. Podatci su prikupljeni iz medicinske dokumentacije. Za statističku obradu podataka korišteni su  $\chi^2$  test i Mann-Whitney U test. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $\alpha = 0,05$ .

**Rezultati:** Medijan dobi pacijenata iznosi 59 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 65 godina), a većina ispitanika su žene (62 %). 10 od 55 pacijenata je hospitalizirano, 1 pacijentica je umrla. Najčešće dijagnoze bile su spondiloartitisi (46 %), RA (33%) i SLE (9 %). Umor (83 %), slabost (79 %), vrućica (79 %), mialgija i artralgija (67 %) bili su najčešći simptomi. Pacijenti su bili na glukokortikoidima (38 %), csDMARD-ovima (62 %), ts/bDMARD-ovima (33 %). Stariji pacijenti s medijanom dobi od 63 godine značajnije su razvili teži oblik COVID-19 ( $P = 0,008$ ). Pacijenti koji koriste glukokortikoide češće imaju blažu bolest nego teži oblik COVID-19 ( $P = 0,04$ ).

**Zaključak:** Značajni rizični čimbenik za teži oblik bolesti COVID-19 je starija dob. Kronična upotreba glukokortikoida povezana je s razvojem manje komplikacija.

**Ključne riječi:** COVID-19; koronavirus; reumatske bolesti; SARS-CoV-2

## 8. SUMMARY

### COVID-19 infection in patients with rheumatic disease

**Objectives:** The aim of this study was to identify risk factors associated with a more severe course of COVID-19 in patients with rheumatic diseases and whether there is an association between treatment of patients with rheumatic diseases and complications of COVID-19 infection.

**Study design:** cross-sectional study

**Participants and Methods:** The study included patients of the Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergology of UHC Osijek with diagnosed rheumatoid disease and COVID-19 between March 2020 and March 2021. The data was collected from the medical records.  $\chi^2$  test and Mann-Whitney U test were used for the statistical data processing. The statistical significance was set at  $\alpha = 0.05$ .

**Results:** We collected data from 55 patients with rheumatic diseases. Median age was 59 (IQR 50 – 65) and female sex 62 %. 10 of the 55 patients with confirmed COVID-19 developed pneumonia that required admission to the hospital and one patient died. The most common rheumatic diseases were spondyloarthritis (46 %), followed by rheumatoid arthritis (33 %) and systemic lupus erythematosus (9 %). Fatigue (83 %), weakness (79 %), fever (79 %), myalgia and arthralgia (67 %) were the most common presenting symptoms. Patients were on treatment with glucocorticoids (38 %), conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs (csDMARD) (62 %), targeted synthetic or biological (ts/bDMARD) (33 %). We found that elderly patients with a median age of 63 years were more likely to develop severe COVID-19 pneumonia and that was statistically significant ( $P = 0.008$ ). Patients who use glucocorticoids had more frequently mild disease than severe course of COVID-19 ( $P = 0.04$ ).

**Conclusion:** The current study suggests that elderly patients with a median age of 63 years with rheumatic diseases are more likely to have a poor outcome in terms of developing severe COVID-19 pneumonia. Chronic use of glucocorticoids is associated with less complication. The other variables were not statistically significant.

**Keywords:** coronavirus; COVID-19; rheumatic diseases; SARS-CoV-2

## 9. LITERATURA

1. Jajić I. Reumatologija : priručnik za liječnike specijaliste, specijaliste drugih graničnih struka i studente medicine. Zagreb: Medicinska knjiga; 1995. XXXV, 685 str., 4 str. s tablama u bojama p.
2. Vrhovac B. Interna medicina. 4. promijenjeno i dopunjeno izd. ed. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008. XVIII, 1683 str., XVI str. s tablama u bojama p.
3. Ivo J, Zrinka J. Jajić I, Jajić Z. Reumatologija u praksi, Zagreb, KB „Sestre milosrdnice“, 1999, 1–237.
4. medicina I. Interna medicina : udžbenik za studente medicine. 1. izd. ed. Osijek: Medicinski fakultet Osijek; 2021. 1407 str. p.
5. Fors Nieves CE, Izmirly PM. Mortality in Systemic Lupus Erythematosus: an Updated Review. *Curr Rheumatol Rep.* 18. United States 2016. p. 21.
6. Jung JY, Suh CH. Infection in systemic lupus erythematosus, similarities, and differences with lupus flare. *Korean J Intern Med.* 2017;32(3):429-38.
7. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews.* 2008;8(1):24-8.
8. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(12):1043-53.
9. Illescas-Montes R, Corona-Castro CC, Melguizo-Rodríguez L, Ruiz C, Costela-Ruiz VJ. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. *Immunology.* 2019;158(3):153-60.
10. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA, et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus science & medicine.* 2015;2(1):e000078-e.
11. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2012;38(3):441-76.
12. Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. *Lancet.* 390. England: © 2017 Elsevier Ltd; 2017. p. 73-84.
13. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii37-9; discussion ii40-1.

14. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii14-ii7.
15. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*. 316. United States 1998. p. 234-8.
16. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-20.
17. Svjetska zdravstvena organizacija. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Dostupno putem poveznice: <https://covid19.who.int/> Pristupljeno dana: 03.05.2021.
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
19. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-Cell RNA Expression Profiling of ACE2, the Receptor of SARS-CoV-2. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2020;202(5):756-9.
20. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-43.
21. Grainger R, Machado PM, Robinson PC. Novel coronavirus disease-2019 (COVID-19) in people with rheumatic disease: Epidemiology and outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(1):101657.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4.
23. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(5):277.
24. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-13.
25. Zhang C, Wu Z, Li JW, Zhao H, Wang GQ. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105954.
26. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev*. 2020;19(6):102537.



27. Guan W-J, Liang W-H, Zhao Y, Liang H-R, Chen Z-S, Li Y-M, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European respiratory journal*. 2020;55(5):2000547.
28. HZJZ. Definicija bolesti COVID-19. Dostupno putem poveznice: <https://www.koronavirus.hr/>      Pristupljeno dana: 03.05.2021.
29. Izda V, Jeffries MA, Sawalha AH. COVID-19: A review of therapeutic strategies and vaccine candidates. *Clin Immunol*. 2021;222:108634.
30. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske. Smjernice za liječenje oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) verzija 2 od 19. studenoga 2020. Dostupno putem poveznice: [://www.koronavirus.hr/UserDocsImages/Dokumenti/Smjernice\\_COVID\\_19\\_27\\_11\\_2020.pdf](://www.koronavirus.hr/UserDocsImages/Dokumenti/Smjernice_COVID_19_27_11_2020.pdf) Pristupljeno dana: 13.05.2021.
31. HALMED. Informacije o odobrenim cjepivima. Dostupno putem poveznice: <https://www.halmed.hr/COVID-19/Informacije-o-odobrenim-cjepivima/>      Pristupljeno dana: 03.05.2021.
32. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;annrheumdis-2020-219498.
33. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13:158.
34. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020;19(5):102523.
35. Hyrich KL, Machado PM. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(2):71-2.
36. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 584. England2020. p. 430-6.
37. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(7):859.

38. Haberman RH, Castillo R, Chen A, Yan D, Ramirez D, Sekar V, et al. COVID-19 in Patients With Inflammatory Arthritis: A Prospective Study on the Effects of Comorbidities and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs on Clinical Outcomes. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(12):1981-9.
39. Monti S, Balduzzi S, Delvino P, Bellis E, Quadrelli VS, Montecucco C. Clinical course of COVID-19 in a series of patients with chronic arthritis treated with immunosuppressive targeted therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(5):667.
40. Winthrop KL, Mariette X. To immunosuppress: whom, when and how? That is the question with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(9):1129-31.
41. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(12):1233-44.
42. Lu C, Li S, Liu Y. Role of immunosuppressive therapy in rheumatic diseases concurrent with COVID-19. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):737.
43. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chinese Medical Journal*. 2020;133(9).
44. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2041-52.
45. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(6):517-25.
46. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(24):2333-44.
47. Gianfrancesco M, Yazdany J, Robinson PC. Epidemiology and outcomes of novel coronavirus 2019 in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;32(5):434-40.
48. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
49. Bosch X, Guilabert A, Pallarés L, Cerveral R, Ramos-Casals M, Bové A, et al. Infections in systemic lupus erythematosus: a prospective and controlled study of 110 patients. *Lupus*. 2006;15(9):584-9.

50. Mulhearn BA-O. Correspondence on 'Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry'. LID - annrheumdis-2021-220099 [pii] LID - 10.1136/annrheumdis-2021-220099 [doi] FAU - Mulhearn, Ben. (1468-2060 (Electronic)).
51. Landewé RB, Machado PM, Kroon F, Bijlsma HW, Burmester GR, Carmona L, et al. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis.* 79. England: © Author(s) (or their employer(s)) 2020. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.; 2020. p. 851-8.
52. Schulze-Koops H, Specker C, Iking-Konert C, Holle J, Moosig F, Krueger K. Preliminary recommendations of the German Society of Rheumatology (DGRh eV) for the management of patients with inflammatory rheumatic diseases during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):840-2.
53. medicini Uuzru. Uvod u znanstveni rad u medicini. 4. izd. ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. XI, 299 str. p.
54. EULAR The European League Against Rheumatism. How to Report cases of SARS-CoV-2 infection in people with RMDs. Dostupno putem poveznice: [https://www.eular.org/eular\\_covid\\_19\\_registry.cfm](https://www.eular.org/eular_covid_19_registry.cfm) Pristupljeno dana: 02.03.2021.
55. Ivanković D, Božikov J, Kern J, Kopjar B, Luković G. Osnove statističke analize za medicinare. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
56. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-66.
57. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis.* 2020;80(4):527-38.
58. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, Andreoli L, Franceschini F. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(9):e549-e56.
59. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-6.

60. Santos CS, Fernández XC, Moriano Morales C, Álvarez ED, Álvarez Castro C, López Robles A, et al. Biological agents for rheumatic diseases in the outbreak of COVID-19: friend or foe? *RMD Open*. 2021;7(1):e001439.
61. Santos CS, Morales CM, Álvarez ED, Castro CÁ, Robles AL, Sandoval TP. Determinants of COVID-19 disease severity in patients with underlying rheumatic disease. *Clinical rheumatology*. 2020;39(9):2789-96.
62. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *The Lancet*. 2020;395(10234):1407-9.
63. Hasseli R, Mueller-Ladner U, Schmeiser T, Hoyer BF, Krause A, Lorenz H-M, et al. National registry for patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD) infected with SARS-CoV-2 in Germany (ReCoVery): a valuable mean to gain rapid and reliable knowledge of the clinical course of SARS-CoV-2 infections in patients with IRD. *RMD open*. 2020;6(2).

**10. ŽIVOTOPIS**

Ana Mikulec

Medicinski fakultet Osijek

Josipa Huttlera 4

Datum i mjesto rođenja 18. 04. 1997. Vinkovci, Republika Hrvatska

Adresa J. J. Strossmayera 50, 32280 Jarmina

Mobitel +385 98 9372625

E-mail anamikulec3@gmail.com

**OBRAZOVANJE**

2015. – danas: Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine, Medicinski fakultet Osijek

2012. – 2015.: Gimnazija Matije Antuna Reljkovića Vinkovci

2004. – 2012.: Osnovna škola „Matija Gubec“ Jarmina

**AKTIVNOSTI**

2015. – 2021. – članica studentske udruge CROMSIC

2015. – 2021. – aktivni sudionik na „Tjednu solidarnosti“

2017. – sudjelovanje u projektu „Mladi za djecu u bolnici“ EMSA

2018. – volonter na Danima studenata Medicinskog fakulteta Osijek

2018. i 2019. – volonter na humanitarnom koncertu studenata medicine

2019 – volonter u projektu Priče iz ratne bolnice – Vukovar '91

2019. – volonter na simpoziju „Upoznaj me” o mentalnom zdravlju studenata

2019. – volonter u Centru za autizam, Osijek

2020. – 2021. – pasivni sudionik na studentskom kongresu OSCON u Osijeku

2020. – 2021. – Zdravstvena i veterinarska škola dr. Andrije Štampara Vinkovci: predavač iz predmeta patofiziologija, patologija i klinička medicina (01. 12. 2020. – 01. 03. 2021.)

2020. – 2021. – volontiranje u pandemiji – „drive in“ uzimanje uzoraka za PCR i antigensko testiranje, Osijek

2021. – članica COVID tima na Europskom prvenstvu u streljaštvu u Osijeku, uzimanje uzoraka za brzi antigenski test na SARS-CoV-2