

Zakażenie SARS-CoV-2: etiopatogeneza, obraz kliniczny, aktualne możliwości postępowania terapeutycznego – doświadczenia własne

Krzysztof Simon^{1,3}, Marta Rorat^{2,3}, Justyna Janocha-Litwin^{1,3}, Monika Pazgan-Simon^{1,3}

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Zakład Prawa Medycznego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

³Oddział Chorób Zakaźnych, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego, Wrocław

Obecnie, niestety, nie jest już brany pod uwagę samoistny zanik epidemii (jak w SARS), a wirus SARS-CoV-2 pozostanie z nami na stałe, podobnie jak inne koronawirusy czy grypa. Wysoce prawdopodobne okresowe zaostrzenia epidemii – ich wzrost i spadek – zależą od wielu czynników. Należą do nich akceptacja restrykcji przez społeczeństwo czy sposób nadzoru epidemiologicznego i konsekwencje w tym nadzorze. Musimy się przygotować na ok. 18–24 miesiące wysokiej aktywności COVID-19 z okresowymi aktywnymi *hot spots* w różnych regionach świata. Wymaga to sprawnej służby medycznej i dostępności leków. Bez skutecznej szczepionki profilaktycznej wygląda na to, że nie damy rady zapobiec szerzeniu się tej choroby.

Słowa kluczowe: COVID-19, SARS-CoV-2, śródmiąższowe zapalenie płuc

Wstęp

Pierwszy, oficjalnie potwierdzony, przypadek zakażenia nowym beta-koronawirusem SARS-CoV-2 stwierdzono 1 grudnia 2019 roku w Chinach, w mieście Wuhan – dużym wielomilionowym ośrodku przemysłowym, który ma liczne powiązania biznesowe praktycznie z całym światem. Dodatkowo w tym mieście znajduje się znane, wysoce specjalistyczne, laboratorium naukowe (BSL4), które prowadzi badania między innymi nad koronawirusami. Laboratorium to było wspólnym przedsięwzięciem francusko-chińskim, jednak z jakichś powodów Francuzi wycofali się ze współpracy.

Prawdopodobnie pierwsze przypadki zakażenia SARS-CoV-2, niewątpliwie pochodzenia zwierzęcego (nietoperze), pojawiły się nieco wcześniej, niż wiemy oficjalnie (lokalne władze to ukrywały). Niestety, nie udało się ograniczyć ogniska epidemicznego do miejsca jego pojawienia się i wirus rozprzestrzenił się błyskawicz-

nie na inne rejony świata. Już 11 lutego WHO chorobę związaną z tym wirusem określiło jako chorobę pandemiczną (głównie śródmiąższowe zapalenie płuc prowadzące u części pacjentów do zespołu ostrej niewydolności oddechowej) i nazwało COVID-19.

SARS-CoV-2 jest jednym z 7 znanych koronawirusów patogennych dla człowieka, z których większość odpowiada za łagodną chorobę przeziębieniową (ok. 20% przypadków). Dwa inne koronawirusy, bardzo zbliżone genetycznie do SARS-CoV-2, były lub są jednak wysoce niebezpieczne: wirus związany z SARS (epidemia w latach 2002–2003 ze śmiertelnością wynoszącą ok. 10%) i MERS (pojedyncze przypadki od 2012 roku głównie na Półwyspie Arabskim obarczone dużą – 30% – śmiertelnością). SARS-CoV-2 w porównaniu z tymi wirusami jest dużo bardziej zakaźny, ale mniej wirulentny, z istotnie mniejszymi wskaźnikami śmiertelności. Wyjściowo wyizolowano i opisano 5 genomów nowego koronawirusa:

Jak cytować / How to cite:

Simon K, Rorat M, Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M. SARS-CoV-2 infection: etiopathogenesis, clinical picture, current therapeutic options – the author's observations. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 38–41.

- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-01/2019,
- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-04/2020,
- betaCoV/Wuhan/IVDC-HB-05/2019,
- betaCoV/Wuhan/WIV04/2019,
- betaCoV/Wuhan/IPBCAMS-WH-01/2019.

Jednak wirus, pasażując się przez kolejne populacje ludzkie, stopniowo się zmienia i aktualnie dominujące szczepy, nie są takie same, jak na początku roku. Widzimy to we własnych obserwacjach klinicznych.

Mimo olbrzymiej liczby pacjentów zakażonych SARS-CoV-2, co przekracza możliwości hospitalizacyjne i personalne służby zdrowia, odsetkowo jest mniej cięższych przypadków niż na początku epidemii, choć oczywiście więcej w wartościach bezwzględnych. Obecnie, niestety, nie jest już brany pod uwagę samoistny zanik epidemii (jak w SARS), a wirus SARS-CoV-2 pozostanie z nami na stałe, podobnie jak inne koronawirusy czy grypa. Wysoce prawdopodobne okresowe zaostżenia epidemii – ich wzrost i spadek – zależą od wielu czynników. Należą do nich akceptacja restrykcji przez społeczeństwo czy sposób nadzoru epidemiologicznego i konsekwencje w tym nadzorze. Musimy się przygotować na ok. 18–24 miesiące wysokiej aktywności COVID-19 z okresowymi aktywnymi *hot spots* w różnych regionach świata [1, 2].

Etiopatogeneza

Dominującą drogą zakażenia jest droga kropelkowo-powietrzna, w mniejszym stopniu do zakażenia dochodzi poprzez kontaminację spojówek. Możliwa jest też droga pokarmowa, poprzez przeniesienie cząstek wirusa z zakażonych przedmiotów (np. z papieru, gdzie wirus może przetrwać do 40 godzin) na pokarm lub bezpośrednio do jamy ustnej. Choć stwierdzono obecność wirusa w stolcu i moczu, to nie potwierdzono możliwości zakażenia się tą drogą.

Kluczową rolę w mechanizmie zakażenia odgrywa białko fuzyjne wirusa (*S-spike*), które występuje na jego powierzchni i wykazuje powinowactwo do białka receptorowego ACE2 (enzymu konwertazy angiotensyny 2). Fuzja tych dwóch białek umożliwia wnikanie cząstek wirusa do komórek gospodarza. ACE2 jest receptorem występującym na błonie śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych, enterocytach jelita cienkiego, w nerkach, sercu, jądrach, cholangiocytach (ale nie hepatocytach) i – niestety – także w śródbłonku naczyń krwionośnych (dlatego w cięższych przypadkach prowadzi do mikrozakrzepów).

Wykazano eksperymentalnie, że inne białka: CD147, GRP78 i ADAM17, również mogą pełnić funkcję receptorów dla SARS-CoV-2, przy czym sam proces wewnątrzkomórkowej fuzji wymaga aktywacji glikoproteiny S2 – za pomocą cięcia enzymatycznego przez proteinę TMPRSS2, katepsynę lub furynę. Dowiedzono też, że w miarę starzenia się człowieka oraz u palaczy papierosów, wzrasta liczba receptorów ACE2, co istotnie wpływa na przebieg zakażenia. Te dane stanowią podstawę do konstrukcji różnych leków potencjalnie przydatnych w leczeniu COVID-19 (liczne badania w toku).

Ostatecznie na obraz kliniczny i los pacjenta wpływa charakter i typ odpowiedzi immunologicznej na zakażenie. Zależy ona od wielu czynników, w tym od:

- indywidualnej predyspozycji genetycznej chorego,
- swoistej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie,
- ładunku wirusa, który osoba zakażona otrzymała od innego zakażonego (udowodniono, że stosowanie środków ochrony osobistej o ok. 60% ogranicza liczbę ciężkich przypadków COVID-19).

U około 5% zakażonych dochodzi do wystąpienia burzy cytokinowej. Jest to ogólnoustrojowa odpowiedź w miarę zdrowego układu odpornościowego, która prowadzi do szybkiego uwalniania ponad 150 znanych mediatorów reakcji zapalnej: m.in. cytokin prozapalnych (np. czynnik martwicy nowotworów alfa, interleukiny 1 i interleukiny 6) i cytokin przeciwzapalnych (np. interleukina 10 i antagoniści receptora interleukiny 1), licznych wolnych rodników tlenowych i czynników krzepnięcia. Cytokiny sygnalizują i pobudzają komórki układu odpornościowego, w tym makrofagi i limfocyty T, do migracji w kierunku miejsca zakażenia. Natomiast cytokiny znajdujące się w miejscu infekcji, aktywują w komórkach mechanizm, który pobudza je do wytworzenia jeszcze większej liczby cytokin. Prawidłowo funkcjonujący układ odpornościowy zachowuje tę pętlę sprzężenia zwrotnego w określonych granicach. Niestety u niektórych chorych na COVID-19, szczególnie tych z wielochorobowością, odpowiedź immunologiczna przebiega w niekontrolowany sposób – poprzez aktywowanie innych komórek układu odpornościowego w jednym miejscu. Dokładna przyczyna tego zjawiska nie jest do końca zrozumiała, ale niewątpliwie wiąże się z dużą liczbą cząsteczek wirusa. Może być też spowodowana przez nadmierną reakcję układu odpornościowego, gdy napotyka on na nowy i wysoce agresywny patogen oraz w związku z indywidualnymi predyspozycjami genetycznymi zakażonego. W pewnym sensie imituje to zespół hemofagocytowy. Ostatecznie o losie pacjenta decydują:

- stopień zaawansowania zmian zapalnych w płucach, ale też innych narządach (szczególnie w sercu, nerkach),
- zajęcie śródbłonka,
- spowolnienie przepływu krwi,
- koagulopatia z tworzeniem mikro- i makrozakrzepów [1, 3–5].

Obraz kliniczny choroby

Według danych światowych u 80% zakażonych nie ma istotnych objawów klinicznych lub objawy kliniczne są łagodne. U pozostałych pacjentów, czyli u około 20% zakażonych, dominują objawy ciężkiego śródmiąższowego zapalenia płuc o różnym stopniu nasilenia, przy czym krytyczny przebieg dotyczy ok. 5% zakażonych (burza cytokinowa). Jednak śmiertelność nie przekracza 2–4% wszystkich zakażonych. I te dane statystyczne znajdują odzwierciedlenie w naszych własnych obserwacjach – wśród osób, które musimy hospitalizować.

Do grup zwiększonego ryzyka nabycia zakażenia, ale i ciężkiego przebiegu choroby należą pacjenci:

- **Przebywający w domach opieki lub opieki długoterminowej.** Także inni pacjenci, we wszystkich grupach wiekowych, hospitalizowani z różnych przyczyn (niemniej w praktyce klinicznej najczęściej są to osoby w zaawansowanym wieku z wielochorobowością, w tym z zaawansowaną chorobą nowotworową). Śmiertelność z powodu COVID-19 w grupie pacjentów >80. roku życia sięga 14–20% zakażonych. Chociaż w wielu przypadkach u ludzi bardzo zaawansowanych wiekowo (>95. roku życia) zakażenie z niezupełnie zrozumiałych przyczyn przebiega właściwie subklinicznie.
- **Z obniżoną odpornością:** osoby z chorobą nowotworową (szczególnie onkohematologiczną, w trakcie immuno-, chemo- czy radioterapii, i do 5 lat od zakończenia leczenia onkologicznego), osoby z HIV (w naszej praktyce tylko nieleczone lub z małą liczbą komórek CD4), osoby z przewlekłymi nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit (np. chorobą Leśniowskiego-Crohna czy wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego), osoby z niektórymi zapalnymi chorobami stawów, układowymi chorobami tkanki łącznej czy chorobami dermatologicznymi, osoby po transplantacjach komórkowych i narządów litych, a także chorzy przyjmujący długotrwałe glikokortykosteroidy lub inne leki immunosupresyjne.
- **Z chorobami sercowo-naczyniowymi,** zwłaszcza z chorobą wieńcową i nadciśnieniem tętniczym.
- **Z chorobami układu oddechowego** – takimi jak przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma (w umiarkowanej lub ciężkiej postaci).
- **Otyli** (BMI \geq 40 lub wyższy), a także osoby chore na cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek (w trakcie dializoterapii) czy cierpiący na przewlekłe choroby wątroby.

Do grupy wzmózonego ryzyka nabycia zakażenia i jego ciężkiego przebiegu należą też Afroamerykanie i Latynosi – choć w praktyce nie dotyczy to Polski [4, 5].

Ogólne i lokalne problemy w opiece nad chorymi na COVID-19

Najważniejsze obszary, które w naszej ocenie należy podkreślić w tym konkteście:

1. Ogólne nieprzygotowanie wielu systemów ochrony zdrowia do takiej skali epidemii (organizacyjne, sprzętowe i ludzkie). Epidemia SARS-CoV-2 w wielu krajach uwypukliła obszary niedoinwestowane i braki personalne, szczególnie jeśli chodzi o pion zakaźny.
2. Negatywne postawy części, na szczęście niewielkiej, personelu medycznego (odejścia z pracy, przedłużone zwolnienia lekarskie, niechęć części lekarzy POZ do osobistego konsultowania pacjentów z podejrzeniem COVID-19. Skutkiem powierzchownych teleporad był napływ chorych do izb przyjęć w szpitalach zakaźnych, co negatywnie wpłynęło na ich wydajność.

3. Ogromne problemy z transportem medycznym.
4. Brak konsekwencji w wykorzystaniu pozytywnych skutków wiosennego *lockdownu*. Nierozsądna i zbyt szybka rezygnacja z ogłoszonych obostrzeń oraz nieegzekwowanie tych obostrzeń, które pozostały, a także wielomiesięczna niechęć do wycofania się z poluzowań restrykcji, które stwarzały wysokie ryzyko nabycia zakażenia (wesela, otwarte restauracje, kluby, msze w kościołach, pogrzeby). Mimo prawie 4-miesięcznego okresu wakacyjnego i ograniczenia liczby zakażeń nie przygotowano się na typowe zaostrenie epidemii w okresie jesienno-zimowym.
5. Brak rzetelnego informowania społeczeństwa o przyczynach i celowości utrzymywania restrykcji.
6. Brak zdecydowanej reakcji na skandaliczne – w znaczeniu społecznym i medycznym – aktywności ruchów „antykowidowych”, które negują istnienie epidemii.

Pozytywne postawy:

1. Ogromne zaangażowanie większości pracowników służby zdrowia różnego szczebla oraz lokalnej administracji w województwie dolnośląskim (także wszelkiego szczebla) w walkę z epidemią (i to nie tylko w znaczeniu klinicznym).
2. Rozwój solidarności społecznej w zwalczaniu epidemii i organizacja pomocy dla pracowników służby zdrowia.

Możliwości postępowania terapeutycznego

Zasady postępowania terapeutycznego zależą od stopnia zaawansowania COVID-19 i obecności chorób współistniejących. Przydatna w tym względzie może być skala porządkowa SARS-CoV-2/COVID w wersji podanej przez WHO z 2020 roku. Dzieli ona pacjentów zakażonych koronawirusem na 8 grup:

1. pacjenci bez hospitalizacji i bez ograniczenia aktywności,
2. pacjenci bez hospitalizacji, ale wymagający ograniczenia aktywności,
3. pacjenci wymagający hospitalizacji, ale bez tlenoterapii,
4. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz niskiego przepływu tlenu przez maskę lub kaniule nosowe,
5. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz wysokiego przepływu tlenu (\geq 15 l/min), CPAP2, BIPAP3, wentylacji nieinwazyjnej,
6. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji oraz intubacji i wentylacji mechanicznej (bez dodatkowego wspomaganie funkcji narządów),
7. pacjenci wymagający bezwzględnej hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii oraz wentylacji mechanicznej z dodatkowym wspomaganie funkcji organów (np. leki wazopresyjne, RRT4, ECMO5),
8. pacjenci, którzy zmarli z powodu zarażenia SARS-CoV-2.

W praktyce klinicznej stosujemy skalę 4-stopniową, a zasady postępowania terapeutycznego zostały ustalone przez niektóre towarzystwa naukowe. Najbardziej pełne, i systematycznie aktualizowane, wydają się być w Polsce zalecenia Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Za-

każnych (PTEiLCH), jak i zbliżone do nich – choć rozbudowane o terapie eksperymentalne (badania kliniczne) – zalecenia lokalnych komitetów terapeutycznych. W naszym przypadku jest to Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu, który koordynuje leczenie COVID-19 na terenie województwa dolnośląskiego [6].

Stadium I choroby COVID-19 – pacjent bezobjawowy lub skąpoobjawowy (dotyczy to ok. 80% zakażonych) nie wymaga hospitalizacji, a postępowanie terapeutyczne ogranicza się do zaleceń izolacji, odpoczynku, odpowiedniego nawodnienia, stosowania ewentualnie leków przeciwgorączkowych i kontroli saturacji – z uwagi na możliwą nagłą progresję choroby. Stosowanie glikokortykosteroidów w tym stadium może nasilać replikację wirusa i jest niekorzystne klinicznie.

Stadium II pełnoobjawowe – pacjent wymaga hospitalizacji (zwykle ma już śródmiąższowe zapalenie płuc – w różnym stopniu nasilenia) z uwagi na konieczność tlenoterapii (różne techniki), prowadzenia profilaktyki powikłań zakrzepowo-zatorowych (heparyna drobnocząsteczkowa) i leczenia przeciwwirusowego. Na tym etapie wciąż są aktualne zalecenia z etapu I choroby.

Jedynymi obecnie znanymi lekami o udowodnionym działaniu przeciwwirusowym, które stosujemy w naszym ośrodku (oprócz leków w badaniach klinicznych terapeutycznych), są remdesiwir oraz osocze ozdrowieńców – preparaty o dość umiarkowanej skuteczności i nie zawsze dostępne [7–10]. Istotnym uzupełnieniem terapii pozostaje antybiotykoterapia (cefalosporyny) oraz podawanie glikokortykosteroidów – deksametazon w dawce dobowej 6–8 mg/dz., od 2.–5. doby od rozpoczęcia podawania remdesiwiru lub osocza.

Zastosowanie deksametazonu zmniejsza ryzyko zgonu (ocena w ciągu 28 dni od randomizacji) u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji oraz poddanych tlenoterapii – odpowiednio o 35% i 20%. Stosowanie remdesiwiru u pacjentów, którzy nie wymagają tlenoterapii oraz powyżej tygodnia od wystąpienia objawów, merytorycznie nie ma sensu i nie przynosi korzyści klinicznych. Dotychczas nie potwierdzono skuteczności innych leków o potencjalnym działaniu przeciwwirusowym, w tym lopinawiru/ritonawiru (lek stosowany w leczeniu zakażenia HIV), baloksawiru marboksil, fawipirawiru (lek stosowany w leczeniu grypy), umifenowiru (lek stosowany w leczeniu grypy), mesylamu kamostatatu (inhibitor proteaz serynowych), interferonu, rybawiryny, losartanu (hydroksy) chlorochiny, darunawiru, nitazoksanidu (lek przeciw pasożytniczy), oseltamiwiru (lek stosowany w leczeniu grypy), azytromycyny, sofosbuwiru, daklataswiru, werdineksoru i jego analogu – selineksoru. Szereg innych preparatów jest w trakcie badań klinicznych.

Stadium III – pacjent z niewydolnością oddechową (rozpoczynającą się burzą cytokinową). Postępowanie jak w stadium II oraz z dodatkową tlenoterapią wysokoprzepływową i lekami o działaniu antycytokinowym. W praktyce jedynymi zarejestrowanymi preparatami są tocilizumab (u osób z istotnie

podwyższonym stężeniem IL-6) oraz sarilumab. Wiele innych leków o działaniu przeciwcytokinowym jest przedmiotem licznych badań klinicznych: IL-1 inhibitor (anakinra), ludzkie przeciwciało monoklonalne IgG1k przeciw interleukinie IL-6 (sirukumab), przeciw interleukinie IL-12/23 (ustekinumab), ludzkie przeciwciało monoklonalne p/GM-CSF (otilimab), immunoglobuliny *i.v.*, inhibitory (baricytynib, ruksolitynib).

Wydaje się, że stosowanie remdesiwiru i osocza ozdrowieńców na tym etapie choroby nie ma uzasadnienia etiopatogenetycznego.

Stadium IV – to ostra niewydolność oddechowa (*acute respiratory distress syndrome* – ARDS) wymagająca wentylacji mechanicznej i ewentualnie pozaustrojowej oksygenacji membranowej (*extracorporeal membrane oxygenation* – ECMO). Pacjent musi być leczony na oddziale intensywnej opieki medycznej. Na tym etapie choroby stosowanie remdesiwiru i osocza ozdrowieńców jednoznacznie nie ma żadnego uzasadnienia etiopatogenetycznego (brak uchwytnej replikacji wirusa) [6–11].

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Krzysztof Simon

Uniwersytet Medyczny

Wydział Lekarsko-Stomatologiczny

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

ul. Koszarowa 5

51-149 Wrocław

e-mail: krzysimon@gmail.com

Otrzymano i zaakceptowano: 11 listopada 2020

Piśmiennictwo

1. Zhu Na, Zhang D, Wang W, et al. China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727–733, doi: 10.1056/NEJMoa2001017, indexed in Pubmed: 31978945.
2. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, et al. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science.* 2020; 368(6493): 860–868, doi: 10.1126/science.abb5793, indexed in Pubmed: 32291278.
3. Singhanian N, Bansal S, Nimmatooori D, et al. Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020; 20(5): 393–403, doi: 10.1007/s40256-020-00431-z.
4. Pazgan-Simon M, Rorat M, Buczyńska I, et al. Gastrointestinal symptoms as the first, atypical indication of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 338–339, doi: 10.20452/pamw.15278, indexed in Pubmed: 32250094.
5. Szymanek-Pasternak A, Serafińska S, Kucharska M, et al. Severe course of coronavirus disease 2019 in a middle-aged man without risk factors. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 330–331, doi: 10.20452/pamw.15277, indexed in Pubmed: 32250095.
6. Flisiak R, Horban A, Jaroszewicz J, et al. Management of SARS-CoV-2 infection: recommendations of the Polish Association of Epidemiologists and Infectiologists as of March 31, 2020. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130(4): 352–357, doi: 10.20452/pamw.15270, indexed in Pubmed: 32231173.
7. Hongchao P, Peto R, Karim QA, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *MedRxiv.* (October 15 version).
8. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 383(19): 1813–1826, doi: 10.1056/NEJMoa2007764, indexed in Pubmed: 32445440.

9. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 [Epub ahead of print], doi: 10.1056/NEJ-Moa2021436, indexed in Pubmed: 32678530.
10. Li L, Zhang W, Hu Yu, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324(5): 460–470, doi: 10.1001/jama.2020.10044, indexed in Pubmed: 32492084.
11. Martineau A, Jolliffe D, Hooper R, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583, doi: 10.1136/bmj.i6583, indexed in Pubmed: 28202713.