

SPOMLADANSKI STROKOVNI SESTANEK: KOVID PO LETU IN POL

NA SPLETU, 15. JUNIJ 2021



Združenje pnevmologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

SPOMLADANSKI STROKOVNI SESTANEK: KOVID PO LETU IN POL

Urednik Mitja Košnik

Strokovni odbor srečanja Mitja Košnik, Matjaž Turel

Organizacija srečanja Robert Marčun, Mitja Košnik

Oblikovanje Zala Košnik

Založnik Združenje pnevmologov Slovenije

Leto izdaje 2021

PROGRAM

16:00 Matevž Harlander: Sistemski glukokortikoidi in kovidna pljučnica: Kaj, kdaj, koliko?

16:15 Barbara Bitežnik, Petra Lorber, Franc Šifrer, Boštjan Rituper: Nivo CD4 pri vodenju kovid bolnikov na intenzivnem oddelku

16:30 Nika Lalek: Kaj počne alergolog na kovid oddelku

16:45 RAZPRAVA

17:00 Matjaž Fležar: Vzorci motenega delovanja pljuč po kovid pljučnici; dolgotrajna kovidna okužba

17:20 Fajko Bajrović: Nevrološke posledice kovidne okužbe

17:40 RAZPRAVA

18:00 Peter Kecelj: Kovid ambulantna »na terenu«

18:15 Duška Vidovič, Jure Šorli, Nadja Koren. Kako delamo: Kovid ambulantna v bolnišnici.

18:45 Katarina Osolnik: Je že kaj več znanega o trajnih posledicah kovidne pljučnice?

19:00 Matjaž Turel: Ali je potrebno osvežiti stališča glede obravnave po prebolelem kovid

19:15 Aleš Rozman: Kaj smo se pulmologi naučili med epidemijo?

19:30 RAZPRAVA

SISTEMSKI GLUKOKORTIKOIDI IN KOVIDNA PLJUČNICA: KAJ, KDAJ, KOLIKO?

*Matevž Harlander, Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergije, UKC Ljubljana,
matevz.harlander@kclj.si*

Kovidna pljučnica lahko poteka z obsežno prizadetostjo pljuč in posledičnim dihalnim popuščanjem. Poleg neposredne škode, ki jo povzroči virus z uničenjem pnevmocitov, pride lahko tudi do intenzivnega lokalnega in sistemskega vnetega odgovora in s tem do dodatnega poslabšanja stanja. Že kmalu se je zato pojavila ideja o potencialni koristi protivnetnih zdravil, vendar so bile v prvem valu epidemije številne avtoritete zelo zadržane do uporabe sistemskih glukokortikoidov oziroma so jih celo odsvetovale.

Znano je sicer, da sistemski glukokortikoidi zmanjšujejo smrtnost bolnikov s težko obliko bakterijske pljučnice. Po drugi strani pa je več raziskav pokazalo, da glukokortikoidi slabšajo izhod težkega poteka gripe. Pretekle izkušnje s SARS-CoV in z MERS so kazale, da ni pozitivnih učinkov sistemskih glukokortikoidov.

Objava velike randomizirane in s placebom kontrolirane raziskave skupine Recovery, v kateri so primerjali deksametazon s placebom, je nato jasno pokazala, da deksametazon izboljša preživetje bolnikov s težko obliko kovidne pljučnice (torej bolnikov, ki so potrebovali kisik), z največjim učinkom pri najtežjih bolnikih, ki so potrebovali mehansko ventilacijo. Analiza podskupin je pokazala še, da je korist največja pri bolnikih, ki so pričeli z deksametazonom več kot 7 dni po pričetku bolezni, pri mlajših od 70 let in pri moških. Sledilo je še več manjših randomiziranih raziskav, v katerih so poleg deksametazona, preučevali tudi učinek metil-prednizolona in hidrokortizona. Samo nekatere so pokazale ugoden učinek. Heterogenost preučevanih skupin bolnikov, odmerkov zdravil in dolžine zdravljenja je bila v teh raziskavah precejšnja, kar onemogoča dodatne zaključke. Vse so bile tudi znatno manjše od raziskave skupine Recovery, zato zaključki slednje še vedno nosijo največjo težo. Nakazuje se sicer, da so bile najuspešnejše raziskave, ki so uporabljale nekoliko daljše obdobje zdravljenja (10 dni ali več) ali visoke odmerke zdravil. Več raziskav (le ena pa zastavljena kot randomizirana) je poskusilo primerjati učinkovitost deksametazona in metil-prednizolona. Večina ugotavlja boljše rezultate zdravljenja z metil-prednizolonom, vendar niso bili uporabljeni ekvivalentni odmerki (uporabljen ekvivalentni odmerek metil-prednizolona je bil višji).

Zaključujemo lahko torej, da je najbolj smotrno uporabiti metil-prednizolon ali deksametazon. Uporaba je indicirana samo pri bolnikih s težko obliko kovidne pljučnice (imajo dihalno popuščanje), pričetek terapije naj bi bil 7 dni po začetku bolezni. Največ raziskav kaže, da so najbolj učinkoviti srednje visoki in visoki odmerki in v trajanju 10 ali več dni.

VPLIV CD4+ T LIMFOCITOV V KRVI NA PREŽIVETJE BOLNIKOV S COVID-19

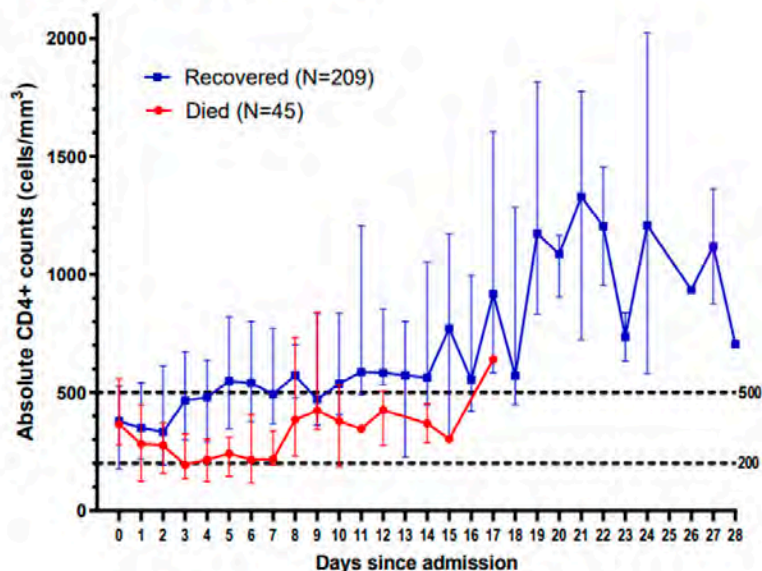
Barbara Biteznik, Univerzitetna klinika Golnik

V UKPA Golnik smo serijsko analizirali število limfocitov T, B in naravnih ubijalk (NK) pri hospitaliziranih bolnikih s Covid-19 ter preučili korelacijo med njimi in 28-dnevno smrtnostjo ter zdravljenjem s kortikosteroidi.

Vključeni so bili vsi bolniki, hospitalizirani zaradi Covid-19 med septembrom in decembrom 2020, razen tistih, ki so umrli, bili intubirani ali odpuščeni v 48 urah po sprejemu (izhodišče študije). Primarni izid je bila 28-dnevna umrljivost. Od 268 bolnikov je bilo 14 bolnikov izključenih iz analize. Od preostalih 254 bolnikov je 45 bolnikov (18%) umrlo v 28 dneh po sprejemu. Pri bolnikih, ki so umrli, smo z imunofenotipizacijo ugotovili izrazito zmanjšanje CD4 limfocitov T s skupno razliko 247 CD4 limfocitov T na kubični milimeter v primerjavi z odpuščenimi iz bolnišnice. Smrtnost po 28 dneh je bila pri bolnikih z manj kot 200 in 200 do 500 CD4 limfocitov T na kubični milimeter pomembno višja - umrlo je 38% (21 od 55) oziroma 17% bolnikov (22 od 130) - kot pri bolnikih z več kot 500 celicami CD4 + na kubični milimeter – umrlo je 3% (2 od 69) bolnikov (slika 1,2). Med številom CD8 limfocitov T, limfocitov B in NK ter smrtjo ni bilo statistično pomembne povezave (slika 3, 4, 5).

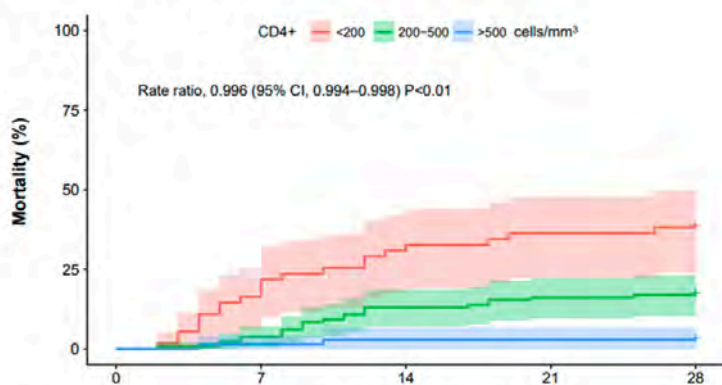
Primerjali smo tudi število CD4 limfocitov pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s kortikosteroidi s številom le-teh pri bolnikih, ki kortikosteroidov niso prejeli. Zdravljenje s kortikosteroidi je povzročilo znatno povečanje števila CD4 limfocitov T. Pri hospitaliziranih bolnikih s Covid-19 je bilo število CD4 limfocitov T neodvisno in proporcionalno povezano s povečanim tveganjem za smrt. Povečana smrtnost nakazuje, da je zmanjšano število CD4 limfocitov T v periferni krvi lahko povezano z imunopatološkimi spremembami v pljučih, ki vodijo v respiratorno odpoved.

A Trajectory of CD4+ counts



Cumulative	22	48	53	65	52	52	40	61	21	30	36	15	19	17	16	6	9	8	7	4	3	7	2	2	6	0	1	2	1
No. of																													
Events	6	10	10	16	15	6	5	3	5	4	4	1	4	0	2	1	0	1											

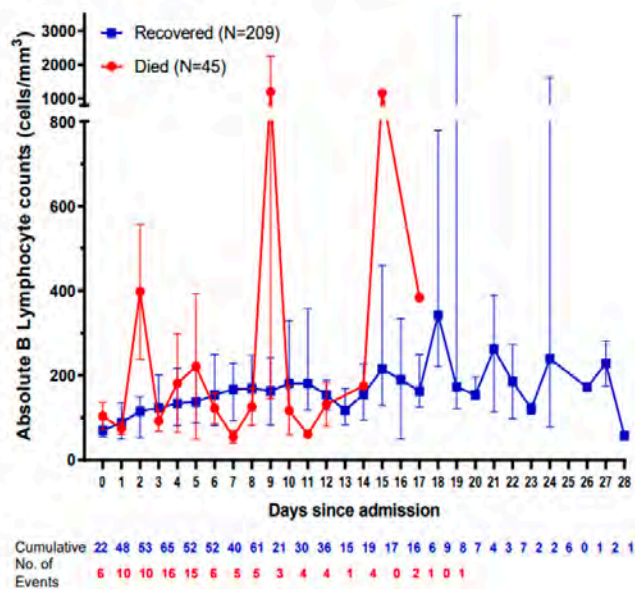
B Mortality at 28 Days According CD4+ Count



No. at Risk

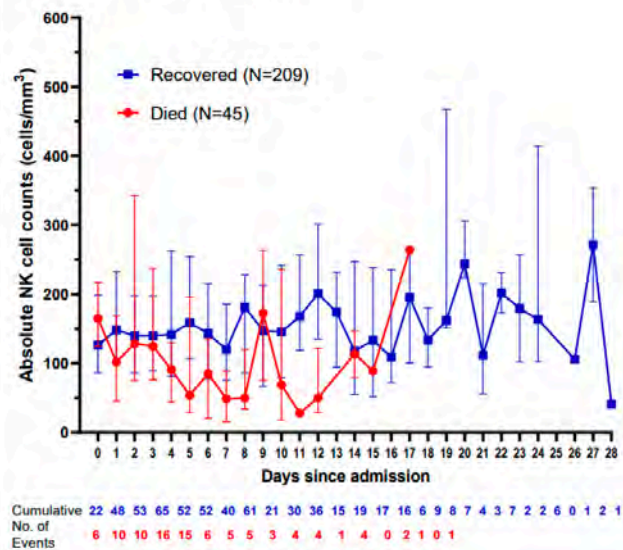
	0	7	14	21	28
<200	55	46	38	35	34
200-500	130	125	113	109	108
>500	69	68	67	67	67
(CD4+ counts cells/mm ³)					

S1B Trajectory of B Lymphocyte counts



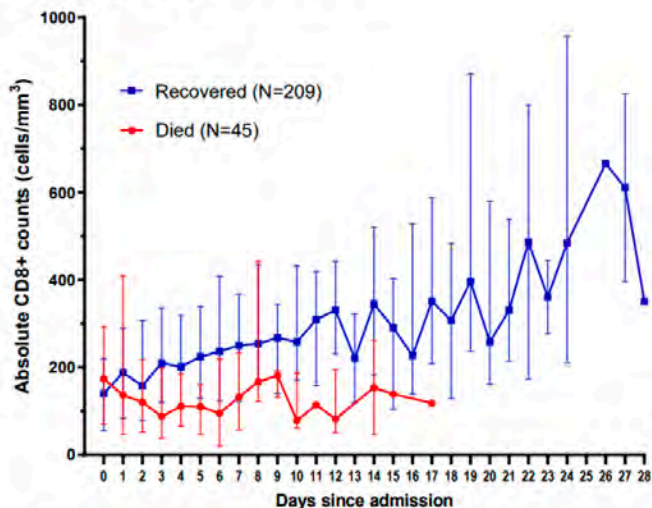
Slika 3

S1C Trajectory of NK cell counts



Slika 4

S1A Trajectory of CD8+ counts



Cumulative	22	48	53	65	52	52	40	61	21	30	36	15	19	17	16	6	9	8	7	4	3	7	2	2	6	0	1	2	1
No. of																													
Events	6	10	10	16	15	6	5	5	3	4	4	1	4	0	2	1	0	1											

Slika 5

KAJ DELA ALERGOLOG NA KOVID ODDELKU

Nika Lalek, Univerzitetna klinika Golnik

Novembra 2020 sem (zaenkrat) prvič prebolela okužbo s SARS-CoV-2. Po tem sem se javila za delo na kovid oddelku 300. Od decembra 2020 do letošnjega poletja tako opravljam delo ene izmed kovid zdravnic Klinike Golnik.

Delo alergologa na kovid oddelku je seveda enako kot delo infektologa ali katerega koli specialista na dotičnem neintenzivnem oddelku. So pa seveda bile specifične, ki bi jih vsak alergolog zagrabil.

V prvem primeru gre za alergijo za radiokontrastna sredstva (RKS), ki igrajo v sklopu diagnostike zapletov kovid 19 pljučnice pomembno vlogo pri izključevanju oz. potrjevanju pljučne embolije. Ko se je epidemija zaježila do te mere, da smo lahko enega izmed kovid oddelkov zaprli in ponovno vzpostavili alergološko enoto, smo tudi na zaprtem kovid oddelku začeli z nujno diagnostiko eventuelne alergije za zdravila oz. v omenjenem primeru alergije za RKS. V dveh primerih zapletene okužbe s SARS-CoV-2 smo s pomočjo alergoloških diplomiranih sester opravili in izključili alergijo za RKS. V obeh primerih sta dan kasneje opravila CT angiografijo pljučnih žil brez zapletov.

3 bolniki so bili sprejeti z anamnezo alergije za peniciline in tekom hospitalizacije prejeli Amoksiklav brez zapletov. Diagnostika alergije za peniciline je bila s tem do neke mere zaključena. Vsi trije bolniki so prenašali aminopeniciline tako v parenteralni kot peroralni obliki. Pri dveh bolnikih je šlo anamnestično za alergijo za Hiconcil in Amoksiklav, tako da se je s tem diagnostika zaključila, pri eni od bolnic pa je šlo anamnestično za alergijo za Oспен, ki pa ga je potrebno še stesirati. V teh primerih je šlo torej za naključne alergološke ugotovitve. Zakaj so v osnovi prejeli aminopeniciline, je tema za drugo predavanje.

Navzkrižna reaktivnost med penicilini in piperacilinom/tazobaktamom je majhna, manj kot 1 %. V življenjsko ogrožujočih indikacijah smo na Kliniki Golnik nekaterim bolnikom brez izvajanja kožnih testov v počasni infuziji Tazocin aplicirali. Nihče ni imel zapletov.

Kožni izpuščaji so ena najbolj osovraženih tem alergologov. Ogromno jih je, skoraj noben pa ni alergijskega vzroka. Vsaj pri meni je tako. Ob okužbi s SARS-CoV-2 se lahko aktivira koprivnica, zaradi zapletenih imunoloških povezav,

ki zmanjšujejo prag za degranulacijo kožnih mastocitov. Na oddelku je bilo kar nekaj primerov koprivnice pri različnih bolnikih, ki se je po peroralnih antihistaminikih druge generacije hitro pomirila, tako da ni šlo za trdovratne primere. Pri večini teh bolnikov je bila anamestično koprivnica prisotna vsaj enkrat prej. Dva bolnika sta dobila koprivnico nekaj ur oz. dan po prejetju NSAR oz. pirazonov, kar govori proti IgE posredovani alergiji. Po ukinitvi omenjenih zdravil in 10 mg desloratidina je bil problem koprivnice razrešen hitro.

Kožne spremembe so se pojavile tudi pri osebju. V glavnem je šlo za neprenašanje osebne zaščitne opreme oz. razkužila. Težave so bile z obraznimi maskami - iritantne kožne reakcije, pa z vezirji - kontaktna alergije za silikonske vložke in kot sem že omenila je bilo daleč največ težav z iritantnimi reakcijami po razkužilih.

VZORCI MOTENEGA DELOVANJA PLJUČ PO KOVID PLJUČNICI; DOLGOTRAJNA KOVIDNA OKUŽBA

Matjaž Fležar, Klinika Golnik, Katedra za interno medicino MF UL

UVOD

Kovidna okvara pljuč v akutni fazi pomeni različne oblike okvare delovanja alveolne cone pljuč in pljučne cirkulacije (kovida pljučnica, intravaskularna tromboza, trombembolizmi, ..), ki se lahko izraža v obliki klinično razvite kovidne pljučnice (alveolni infiltrate in klinična slika pljučnice) ali pa je bolezen precej asimptomatska, lahko tudi brez pljučne okvare. Bolniki s kovidno pljučnico okrevajo različno hitro; delovanje pljuč spremljamo v fazi, ko niso več kužni; ni priporočljivo da prej kot 4 tedne po začetku simptomov. Funkcijsko okrevanje pljuč lahko traja zelo dolgo, tudi več kot tri mesece.

SIMPTOMATIKA BOLNIKOV PO PREBOLELI COVID (AKUTNI FAZI) OKUŽBI

Najpogostejši simptomi, ki lahko trajajo tudi več kot 60 dni so (1):

- Dispneja (med 7,7% in 29% bolnikov)
- Utrudljivost (okrog 40% bolnikov)
- Izguba oziroma spremenjen vonj in okus (okrog 10% bolnikov)
- Anksioznost in depresija (nekaj čez 20% bolnikov)
- Kognitivne spremembe (nekaj čez 20% bolnikov)

OKVARE PLJUČNE FUNKCIJE

Najpogostejša okvara v preiskavi pljučne funkcije je zmanjšana difuzijska kapaciteta pljuč, ki je najbolj prizadeta po ARDS poteku kovidne pljučnice (in se tudi najdlje časa popravlja) nekaj manj pa po običajni kovidni pljučnici. Kadar je spirometrija normalna, difuzija pa znižana, imamo vedno v mislih dve diferencialni diagnozi: post-kovidna pljučna fibroza in okvara difuzije zaradi intravaskularne pljučne tromboze in – ali pridružene pljučne trombembolije.

Pri razlikovanju nam pomaga slikovna diagnostika in razmerje zmanjšanja VA-alveolarnega volumna napram KCO – alveolokapilarni komponenti (slednja je nizka pri obeh entitetah; znižan alveolarni volumen pa le pri restriktivskih-fibroznih spremembah).

Izolirano zmanjšanje DLCO še ni zadosten razlog za začetek zdravljenja pljučnega intersticija (z metilprednizolonom). Pravilno pa je, da bolnika naročimo na kontrolo čez cca 3 mesece in preverimo popravljanje teh parametrov.

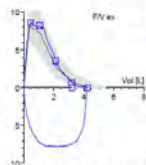
PRIMERI OKVARE DELOVANJA PLJUČ

Primer 1.:

Bolnik s Covidno pljučnico je bil odpuščen z oddelka v 24 urah, ko ni potreboval več dodanega kisika. Ker so na RTG posnetku še bili prisotni pnevmonični infiltrati, je bil naročen na ambulantno kontrolo. Na prvi kontroli je bilo prisotno zmanjšanje volumnov in mejna difuzija, na drugi pa veliko večji pljučni volumni in še vedno mejna vrednost difuzije. Bolnik je s telesno aktivnostjo "predihal" pljuča, mejna difuzija (ob normalni RTG sliki) pa lahko pomeni prizadetost pljučnega žilja. Če bi bil bolnik simptomatski (dispneja pri naporu) bi bilo smiselna obdelava v smislu pljučne hipertenzije.

Spirometrija (referenčne vrednosti so GLI 2012)

		Pred	Pre	%...	Pred LL	Z-Score
FVC	L	4.31	4.22	98	3.25	-0.13
FEV1	L	3.31	3.21	97	2.46	-0.20
Tiff. index	%	77.04	75.97	99	64.45	-0.15
VC MAX	L	4.31	4.22	98	3.25	-0.13
FEV1%M	%	77.04	75.97	99	64.45	-0.15
VC IN	L	4.23	4.20	99	3.31	-0.06
VC EX	L	4.23	4.22	100	3.31	-0.01
PEF	L/s	8.14	8.63	106	6.15	0.40
Level date		11.06.21				
Level time		10:46				



Parametri kakovosti spirometrije:

		Pred	Pre
FET 100	sec	6.00	5.73
V backextrapolation exL		0.15	0.11
FET PEF	sec	0.15	0.05

Vzorci okvare pljučne funkcije

Zbolel: 23.2.

PRVA preiskava: 9.4.

DRUGA preiskava: 11.6.

Brez specifične terapije

Difuzijska kapaciteta in telesna pletizmografija (referenčne vrednosti so GLI 2018)

		Pred	Pre	% Pred	Pred LL	Z-Score
DLCO_SB	mmol/(min*Pa)	8.71	6.74	77.4 %	6.49	-1.44
DLCO_SB	mmol/(min*Pa)	9.71	6.74	69.4 %	6.49	-1.98
KCO_SB	mmol/(min*Pa*L)	1.41	1.19	84.9 %	1.06	-0.86
KCO_SB	mmol/(min*Pa*L)	1.41	1.19	84.9 %	1.06	-0.86
VA_SB	L	8.23	5.64	68.5 %	5.01	-0.78

Measurement
Parameter
Date

Spire	FVC	FEV1	Tiff.	DLCO_S	DLCO_S	KCO_SB	VA_SB
(L)	%Pred	(L)	(%)	(mmol/min*Pa)	%Pred	(mmol/min*Pa/L)	(L)
9.4.2021	3.44	2.68	80.6	77.70	6.74	77.2	1.39
11.6.2021	4.22	3.21	96.9	75.97	6.74	77.4	1.19

Popravljanje pljučnih volumnov, nakazano zmanjšana DLCO

Primer 2.

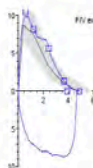
Bolnik je preboleval blago kovidno pljučnico brez potrebe po kisiku. Ker je bil hospitaliziran le tri dni in je imel na RTG še vidne infiltrate je bil naročen na ambulantno kontrolo. Ponovili smo RTG pc in izmerili pljučno funkcijo, vse je bilo v mejah normale, kontrol več ne potrebuje.

Spirometrija (referenčne vrednosti so GLI 2012)

	Pred	Pre	%	Pred LL	Z-Score
FVC	L 4.76	4.91	103	3.69	0.22
FEV1	L 3.74	3.90	104	2.89	0.34
TiF index	% 78.68	79.59	101	67.43	0.15
VC MAX	L 4.76	4.91	103	3.69	0.22
FEV1/M	% 78.68	79.59	101	67.43	0.15
VC IN	L 4.60	4.68	102	3.68	0.13
VC EX	L 4.60	4.91	107	3.68	0.54
PEF	L/s 8.68	10.06	122	6.69	1.55
Level date	11.06.21				
Level time	11:31				

Zbolel: 15.3.

Izvid: 11.6.



Parametri kakovosti spirometrije:

	Pred	Pre
FET 100	sec 6.00	8.59
V backextrapolation exL	0.15	0.09
FET PEF	sec 0.15	0.06

Normalna spirometrija in difuzija

Difuzijska kapaciteta in telesna pletizmografija (referenčne vrednosti so GLI 2018)

	Pred	Pre	% Pred	Pred LL	Z-Score
DLCO_SB	mmol/min/kPa 9.43	9.87	102.5 %	7.36	0.16
DLCO_SB	mmol/min/kPa 9.43	9.87	102.5 %	7.36	0.16
KCO_SB	mmol/min/kPa/L 1.48	1.34	90.7 %	1.13	-0.64
KCO_SB	mmol/min/kPa/L 1.48	1.34	90.7 %	1.13	-0.64
VA_SB	L 6.44	7.22	112.1 %	5.21	0.99

Primer 3.

Bolnik je preboleval hudo obliko kovidne pljučnice z ARDS, bil umetno ventiliran. Ob tem razvil miopatijo kritično bolnega, ni bil sposoben sam vstati iz postelje. Bil je tri mesece zdravljen z visokimi odmerki oralnih GK, ki so povzročili odpoved suprarenalne žleze. Štiri mesece po okužbi je imel še zmanjšano difuzijsko kapaciteto pljuč; takrat smo mu ukinili oralni GK. Dva meseca po tem (6 mesecev po okužbi) se je difuzija že skoraj normalizirala.

Spirometrija (referenčne vrednosti so GLI 2012)

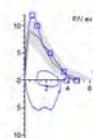
	Pred	Pre	%	Pred LL	Z-Score
FVC	L 5.15	4.64	94	3.94	-0.42
FEV1	L 3.56	3.91	99	3.00	-0.09
TiF index	% 77.15	80.80	105	65.36	0.56
VC MAX	L 5.15	4.64	94	3.94	-0.42
FEV1/M	% 77.15	80.80	105	65.36	0.56
VC IN	L 4.98	4.59	92	4.06	-0.70
VC EX	L 4.98	4.64	97	4.06	-0.26
PEF	L/s 8.97	11.68	132	6.58	2.40
Level date	19.02.21				
Level time	06:08				

Zbolel: 10.10.2020

huda pljučnica, ARDS, miopatija kritično bolnega, visoki odmerki GK 3 mesece

Prvi izvid: 19.02.2021

Drugi izvid: 04.06.2021



Parametri kakovosti spirometrije:

	Pred	Pre
FET 100	sec 6.00	10.80
V backextrapolation exL	0.15	0.12
FET PEF	sec 0.15	0.06

Enaki volumni;
Izboljšanje difuzije tudi med
4. in 6. mesecem po boleznih

Difuzijska kapaciteta in telesna pletizmografija (referenčne vrednosti so GLI 2018)

	Pred	Pre	% Pred	Pred LL	Z-Score
DLCO_SB	mmol/min/kPa 10.14	8.32	82.3 %	7.62	-2.63
DLCO_SB	mmol/min/kPa 10.14	8.32	82.3 %	7.62	-2.63
KCO_SB	mmol/min/kPa/L 1.42	0.98	69.5 %	1.07	-2.11
KCO_SB	mmol/min/kPa/L 1.42	0.98	69.5 %	1.07	-2.11
VA_SB	L 7.21	6.42	89.2 %	5.81	-0.82

Measurement	Spine	PVC	FEV1	FEV1	TiF	DLCO_S	DLCO_S	KCO_SB	VA_SB
Parameter	(L)	(L)	(L)	(L)	(%)	(mmol/min/kPa)	(mmol/min/kPa)	(mmol/min/kPa/L)	(L)
Date	19.2.2021	4.64	80.9	3.91	80.7	80.80	8.32	0.98	6.42
	4.6.2021	4.91	89.5	3.73	84.6	78.01	7.75	0.95	6.73

Ni veliko znanega o tem, ali CPET pomaga pri razjasnitvi simptomov dispneje bolnika po kovidni okužbi. Podatki kažejo na to, da je izguba aerobne zmogljivosti običajno večja kot zmanjšanje parametrov pljučne funkcije, kar kaže na prizadetost mišic kot pomembnega pridruženega dejavnika. Je pa preiskava na mestu v sklopu iskanja pljučne vaskularne prizadetosti ali srčne prizadetosti (v redkih primerih kovidnega miokarditisa). Preiskavo priporočamo opraviti vsaj tri mesece po akutni okužbi in ne prej.

TRAJNA KOVIDNA OKUŽBA

Bolniki, ki zaradi svoje osnovne bolezni ali zaradi zdravljenja z biološkimi zdravili, ki se vpletajo v razvoj zadastnega protitelesnega odziva, lahko v sebi nosijo aktiven virus tedne in mesece dolgo. Klinična slika ponavljajočih se febrilnosti, selečnih se pljučnih infiltratov, astenije in hujšanja, pomeni zagone razmnoževanja virusa v telesu. Ti bolniki ne preidejo v takoimenovano "imunsko" fazo okužbe, pač pa ostanejo viremični (in s tem tudi kužni) daljše obdobje. Pomembno je, da kot pulmologi pri ambulantnem delu pomislimo tudi na tako možnost poteka kovidne okužbe, saj bomo pri pravočasni detekciji takega bolnika lahko zelo dobro zdravili s plazmo prebolevalnikov okužbe, ki vsebuje veliko koncentracijo nevtralizacijskih protiteles in s tem uniči aktiven virus v telesu. Predvsem bodimo pozorni na revmatološke in hematološke bolnike ter bolnike po presaditvi organov.

ZAKLJUČEK

Pljučna funkcija se po kovidni okužbi lahko zelo različno spremeni. Najpogostejša je okvara difuzijske kapacitete pljuč, ki je lahko odraz difuzne alveolne okvare v sklopu kovidnega alveolitisa ali pridružene vaskularne okvare. Prvo preiskavo naredimo 4 do 6 tednov po preboleli okužbi, če okvara vztraja, se splača bolnika kontrolirati še po naslednjih treh mesecih. Zmanjšanje pljučne funkcije per-se ni indikacija za uvedbo kateregakoli zdravljenja. Svetuje se aerobna aktivnost brez ekstremnih naporov. Zavedati pa se moramo, da simptomatika po kovidni okužbi lahko vztraja tudi več kot pol leta.

REFERENCE:

- 1: Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5)
- 2: Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol. 2021 Jan;113(1):45-57.
- 3: Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2020 Nov 25:S2531-0437(20)30245-2.

KAKO DELAMO: KOVID AMBULANTA V BOLNIŠNICI, ODDELEK ZA PLJUČNE BOLEZNI UKC MARIBOR

Dušanka Vidovič, Pljučni oddelek, UKC Maribor

V obdobju od 1.12.2020 do 1.6.2021 smo v post kovid amb. Oddelka za pljučne bolezni UKC Maribor smo obravnavali 120 bolnikov, ki so bili predhodno hospitalizirani, zaradi težjega poteka kovid pljučnice na enem od kovid oddelkov UKC Mb. 81 oz. 67,5% moških in 39 oz. 32,5% žensk. Povprečna starost vse bolnikov je bila 64,7 let, moških 62 let in žensk 70 let. 40 bolnikov je potrebovalo zdravljenje na intenzivnem oddelku in 80 bolnikov na navadnem oddelku. Na intenzivnem oddelku 391 oskrbnih dni s povprečno ležalno dobo 9,8 dni in na navadnem oddelku 1119 dni s povprečno ležalno dobo 11,8 dni. 20 oz. 16,7% bolnikov je potrebovalo mehansko ventilacijo, 23 oz. 19% NIV, 1 oz. 0,8% bolnik je bil na HF, 76 oz. 63% bolnikov je prejelo O₂ po % V.M. ali BNK. 59 bolnikov oz. % je prejelo deksametazon v odmerku 6 mg na dan 7-10 dni, 34 oz. 28% bolnikov je prejelo deksametazon v višjem odmerku, 20 mg na dan s postopnim nižanjem odmerka 10-20 dni. Medrol je prejelo 22 oz. 18% bolnikov s postopnim nižanjem odmerka, zdravljenje je v povprečju trajalo 6 tednov.

Vsi bolniki so prejeli nizkomolekularni heparin in vitamin D₃, 95 oz. 76% antibiotik, Remdesivir 26 bolnikov oz. 22%.

Le 15 bolnikov oz. 12,5% je bilo brez pridruženih bolezni. Najpogostejše pridružene bolezni so bile arterijska hipertenzija 57,5%, sladkorna bolezen tip 2 18%, debelost 11,7 %, hiperlipidemija 11,7%, astma 12,5%, srčno popuščanje 8,3% in ishemična bolezen srca 7,5%, KOPB 4%, ICD 6%, KLB 6%. Drge pridružene bolezni, ki so bile prisotne v manjšem odstotku so GERB, ciroza jeter, PAOB, sistemska skleroza, IPF, revmatoidni artritis, ankilizirajoči spondylitis, trombocitopenija, retroperitonealna fibroza, glavkom in putika.

Povprečen čas do prvega pregleda po hospitalizaciji je znašal 4,8 tednov. Na rentgenogramu prsnih organov smo ugotavljali popolni regres infiltratov pri 25%, delni regres pri 68% in brez sprememb pri 6% bolnikov. Normalno difuzijsko kapaciteto je imelo 21% bolnikov že ob prvem pregledu, znižamo med 80 in 50% 46,6%, 50 in 30% 15,8% in pod 30 % 1,6%. Po prvem pregledu je zaključilo obravnavo 61 bolnikov oz. 50,8%, po drugem pregledu še 27 bolnikov, skupaj 73% in po tretjem 88%.

Trenutno je v obravnavi še 11 bolnikov oz. 9% pri katerih smo ugotavljali slabo izboljševanje stanja, pljučne funkcije in slab regres infiltratov. Pri 5 od 11 bolnikov smo postavili sledeče diagnoze: kronični EABA 1, varilska pljuča 1, sarkoidoza 2 in KOPB 1 bolniku. Pri šestih bolnikih dokončna diagnoza še ni jasna, še vedno lahko gre za ostanke infiltratov po covid pljučnici.

Pljučno embolijo kot zaplet po kovidu smo potrdili pri 10 bolnikih, pri dveh okužbo s *Pneumocisto jirovecii*, štirim bolnikom smo uvedli začasno zdravljenje s kisikom na domu.

Na Oddelku za pljučne bolezni smo 1.3.2021 namenili 10 postelj za rehabilitacijo bolnikov po težkem poteku covid pljučnice. Rehabilitacijo izvajamo v sodelovanju s fiziatrom, ki bolnike tedensko pregleda, vsakodnevno je na voljo konziliarno. Rehabilitacijo izvajajo 3 fizioterapevti in delavna terapevtka. V obdobju od 1.3.2021 do 1.6.2021 smo sprejeli 47 bolnikov, 44 jih je bilo odpuščenih, 37 v domače okolje, 7 v DSO in trije so umrli.

Neposredno iz oddelka v zdravilišče ali Sočo ni bil premeščen nihče, po odpustu od doma pa 17 bolnikov v zdravilišče in nihče v Sočo.

KAKO DELAMO: KOVID AMBULANTA V BOLNIŠNICI TOPOLŠICA

Jurij Šorli, Bolnišnica Topolšica

Ob povečevanju napotitev na pregled po prebolelem COVID-u, zlasti zaradi potrebe po vodenju terapije s sistemskimi steroidi smo v bolnišnici 12.1.2021 pričeli izvajanjem ambulantnih pregledov v dodatnem terminu. Zaradi zasedenosti prostorov in kadra je bila organizirana popoldanska ambulanta. Zadolženi zdravnik je opravil triažo napotitev in bolnike terminsko razporedil v ambulanto. Glede na število novih napotitev smo ambulanto, praviloma, izvajali 1x tedensko ob največji obremenitvi pa 2x tedensko. V času do 1.6.2021 smo v teh ambulantah obravnavali skoraj 300 bolnikov. Ob potrebi po varnem ukinjanju sistemskega steroida se je pojavila potreba po izvajanju večjega števila hitrih ACTH testov, zato je bilo organizirano tudi to testiranje (skoraj 50 bolnikov).

Pri obravnavah smo opazili veliko heterogenost načina obravnave pred samo napotitvijo. Pogosto bolnik ni imel dokumentacije bolnišnične obravnave ali rentgenskih posnetkov za primerjavo. Veliko je bilo dilem o shemah dajanja sistemskih steroidov in spremljajoči terapiji. Opažali smo slabo dostopnost do izbranih zdravnikov.

Pri veliki večini bolnikov smo ob pregledu ugotavljali dober regres sprememb na rtg in normalno pljučno funkcijo. Funkcionalna kapaciteta se je bolnikom zelo počasi izboljševala. Pri pregledu prinešenih CT slikah smo pri 5 bolnikih ugotovili, do takrat, še ne opisane spremembe v smislu pljučne embolije.

KAKO DELAMO: REZULTATI ANALIZE PODATKOV PO-COVIDNE AMBULANTE KO ZA PULMOLOGIJO UKC LJUBLJANA

Nadja Koren Pucelj, Frosina Markoska, Anže Žgank, Saša Rink, Maja Badovinac, Matevž Harlander, Matjaž Turel, UKC Ljubljana

Retrospektivno smo zbrali podatke bolnikov, pregledanih v po-covidni ambulanti Kliničnega oddelka za pljučne bolezni in alergologijo UKC Ljubljana med 29. 11. 2020 in 12. 5. 2021. Ob ambulantnem pregledu, izvedenem vsaj 3 mesece po prvem pozitivnem PCR testu za SARS-CoV-2, smo na rentgenogramu pljuč pri veliki večini ugotavljali popoln regres covidne pljučnice ali pa so bili vidni minimalni ostanki. Le pri manjšem deležu bolnikov je bil prisoten delen regres pljučnice. FVC in FEV1 sta bila v povprečju v mejah normale, difuzijska kapaciteta pljuč za CO malo znižana. Nadaljnji potek po covidni pljučnici je bil večinoma ugoden. Dodatna diagnostika, razen v primeru ugotovljene druge, s covidno pljučnico nepovezane pljučne patologije, ali dodatno zdravljenje z zdravili nista bila potrebna.

JE ŽE KAJ VEČ ZNANEGA O TRAJNIH POSLEDICAH KOVIDNE PLJUČNICE?

Katarina Osolnik, Klinika Golnik

Kovidna pljučnica je posledica okužbe s SARS-CoV-2, ki je radiološko potrjena in se klinično kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, dispnejo, tesnobo v prsnem košu in slabim počutjem. Lahko je vzrok za hipoksemično dihalno popuščanje, lahko v klinični obliki »tihe hipoksemije«. (1)

Vsaka okužba (bakterijska in virusna) lahko povzroči poškodbo epitelijskih celic v dihalnih poteh in apoptozo, ki sta odgovorna za moduliranje gostiteljevega odgovora na poškodbo. Veliko je dokazov za jasno korelacijo med virusnimi okužbami dihal in razvojem različnih tipov pljučne fibroze. Napovedni dejavniki za razvoj pljučne fibroze po KOVID pljučnici: so starost, teža pljučnice, trajanje zdravljenja v EIT, mehanska ventilacija, kajenje in kronični alkoholizem.(2)

Ob virusni okužbi lahko pričakujemo različne mehanizme fibrogeneze: virusno aktivacijo profibrotičnih poti, direktno poškodbo celice, s citokini povzročeno poškodbo, mehansko poškodbo in z vplivi satrosti gostitelja povezane poškodbe. (3)

Že več let je znano, da so virusne okužbe lahko pomemben vzrok akutnih poslabšanj kroničnih intersticijskih fibrozirajočih pljučnih bolezni, predvsem idiopatske pljučne fibroze. (4) Prav tako obstajajo poročila, da mehanska ventilacija pri bolnikih s fibrotično spremenjenimi pljuči lahko povzroči akutno poslabšanje zaradi raztezanja fibrotično spremenjenega tkiva pljuč.

V zadnjih mesecih se pojavljajo tudi poročila o pojavu primerov pljučne fibroze ugotovljenih med spremljanjem 3 bolnic po COVID pljučnici s HRCT brez spremljajočih bolezni, nekadilk, nobena ni med zdravljenjem potrebovala mehanske ventilacije, niti HFO. Opisovali so kasnejši pojav blage dispneje, počasen in nepopoln regres pljučnice. (5)

Poznamo 2 prospektivni in 8 retrospektivnih študij in 1 prikaz primera: 8 od 11 študij na podlagi HRCT, 6 od 11 tudi z meritvami pljučne funkcije. Intervali spremljanja od 9 dni do 3 mesecev po odpustu iz bolnišnice. Nenormalnosti na HRCT pri 39–83% bolnikov. V 5 študijah opisovana pljučna fibroza kot posledica KOVID okužbe, v 1 ujetje zraka na nivoju malih dihalnih poti. Deficit v pljučni funkciji opisan pri 19–75% bolnikov. (6)

Poznamo poročila o ugotovljenih odstopih od normale v meritvi pljučne funkcije in radioloških spremembah, pri sicer majhnem deležu prebolewnikov, ki so možna posledica nastale in vztrajajoče fibroze, kar je možna razlaga za opisovano dispenjo pri prebolewnikih tudi po več kot 3 mesecih.(7)

Bolniki s predhodno ugotovljenimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi ob upoštevanju do sedaj znanih dejstev, sodijo med bolnike, ki po KOVID pljučnici potrebujejo posebno skrbno in pogostejše spremljanje kot bolniki po KOVID pljučnici, ki teh diagnoz nimajo.

Že iz podatkov iz epidemije SARS vemo, da so pljučne intersticijske spremembe in upad pljučne funkcije zaradi okužbe regredirale večinoma v 2 letih po rehabilitaciji. (8)

ZAKLJUČEK:

Večina bolnikov po KOVID pljučnici nima poznih posledic. 5%–10%, ki so preboleli hudo KOVID pljučnico in akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) ima nejasen pričakovan naraven potek.

Izkušnje po „severe acute respiratory distress syndrome“ (SARS) in „middle east respiratory syndrome „(MERS) so lahko temelj za hipotezo, da se večina bolnikov stabilizira ali izboljša, le pri posameznikih spremembe po okužbi napredujejo v pljučno fibrozo ali „post-COVID interstitial lung disease (PC-ILD)“. (9)

Ključno ostaja vprašanje ali bodo spremembe, ki jih pri KOVID pljučnici vidimo na HRCT: persistirale, postopno regredirale ali napredovale? Odgovor na to vprašanje ne določa le prognoze pač pa tudi odločitve o zdravljenju (mesto protifibrotikov pri napredujočih intersticijskih infiltratih). Glavni namen zdravljenja s protifibrotiki je namreč upočasnitev napredovanja bolezni in slabšanja pljučne funkcije in preprečevanje akutnih poslabšanj.

Reference:

- 1) Delovna skupina v okviru ZPS:Priporočila za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici, januar 2021.
- 2) Ojo S Ademola et al.:Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction StrategiesPulm Med. 2020; 2020: 6175964
- 3) McDonald LT. Healing after COVID-19: are survivors at risk for pulmonary fibrosis? Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021 Feb 1;320(2):L257-L265.

- 4) Collard H.R., Ryerson C.J., Corte T.J., Jenkins G., Kondoh Y., Lederer D.J., Lee J.S., Maher T.M., Wells A.U., Antoniou K.M., et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016;194:265–275.
- 5) Picchi G, Mari A, Ricciardi A, Carucci AC, Sinatti G, Cosimini B, Di Norcia M, Iapadre N, Balsano C, Grimaldi A. Three Cases of COVID-19 Pneumonia in Female Patients in Italy Who Had Pulmonary Fibrosis on Follow-Up Lung Computed Tomography Imaging. *Am J Case Rep.* 2020 Nov 21;21:e926921. doi: 10.12659/AJCR.926921.
- 6) Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, Bender N, Staub K, Schlagenhauf P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Mar-Apr;40:101995.
- 7) Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, Bender N, Staub K, Schlagenhauf P. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis.* 2021 Mar-Apr;40:10199
- 8) Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, Chen L, Jiang M, Pan F, Zheng Y, Gao Z, Jiang B. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res* 8, 2020
- 9) Udwadia ZF, Koul PA, Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake Lung India 2021;38, Suppl S1:41-7

ALI JE POTREBNO OSVEŽITI STALIŠČA GLEDE OBRAVNAVE PO PREBOLELEM KOVID?

Matjaž Turel, KO za pljučne bolezni in alergijo, UKC Ljubljana

Združenje pulmologov Slovenije (ZPS) je na februarjem sestanku sprejelo stališča o obravnavi bolnikov, ki so preboleli kovidno pljučnico (v nadaljevanju stališča) (1). Zavedali smo se, da izdelujemo stališča v zgodnji fazi epidemije. Takrat še nismo imeli na voljo dovolj podatkov o poteku kovidne pljučnice v fazi rekonvalescence. Tudi ne o tem kakšne bodo pri prebolelnikih posledice kovidne pljučnice predvsem s funkcionalnega vidika. Zato smo že takrat predvideli osveževanje stališč v naslednjih mesecih.

V polletnem obdobju smo tako iz v strokovni literaturi (2, 3) objavljenih podatkov in lastnih izkušenj kolegov iz Klinike Golnik, Pulmološkega oddelka UKC Maribor, Bolnišnice Topolšica in naših podatkov (še neobjavljeno) ugotovili, da je potek po preboleli kovidni pljučnici pri večini bolnikov ugoden. Stališča, izdana v februarju, bomo osvežili predvsem v smeri časovnega okvira kontrolnih pregledov in intervalov sledenja. Menimo, da večji vsebinski popravki ne bodo potrebni.

Po razpravi, ki jo bomo imeli na sedanjem srečanju, bo delovna skupina, ki je pripravila prva izhodišča, izdelala popravke. Osvežena stališča bodo predstavljena članom ZPS. Na osnovi pripomb oz. predlogov bo delovna skupina izdelala in objavila usklajeno, končno inačico osveženih stališč. Zavedamo se, da proces še ni zaključen. Zanesljivo bomo pridobivali še nove podatke. Predvidevamo, da bodo stališča za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici čez pol leta ponovno pregledana in v kolikor bo potrebno, znova osvežena.

Literatura:

1. Delovna skupina v okviru ZPS: Matjaž Turel, Peter Kopač, Matevž Harlander, Natalija Edelbaher, Matjaž Fležar, Peter Kecelj, Izidor Kern, Majda Kočar, Robert Marčun, Igor Požek, Mirjana Rajer, Irena Šarc, Jurij Šorli, Duška Vidovič, Mitja Košnik, Katarina Osolnik. Priporočila za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici (ver 13. jan 2021) <https://www.zps-slo.si/wp-content/uploads/2021/01/ZPS-priporocila-covid-19-pljucnica.pdf>
2. Huang C, Huang L, Wang Y in ost. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220–32
3. Anastasio F, Barbuti S, Scarnecchia E in ost. Medium-term impact of COVID-19 on pulmonary function, functional capacity and quality of life. *Eur Respir J*; 2021 Feb 11;2004015.

Zdravilo OFEV® (nintedanib) je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- idiopatsko pljučno fibrozo (IPF),
- intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc),
- drugimi kroničnim fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD, interstitial lung diseases) s progresivnim fenotipom.

SKRAŠJEN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Otev 100 mg mehke kapsule, Otev 150 mg mehke kapsule

Kakovostna in klinična sestava: Ena kapsula vsebuje 100 mg (150 mg) nintedaniba v obliki estera. Vsebuje sojin lecitin. **Trajnostne indikacije:** Za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF). Za zdravljenje odraslih bolnikov z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD) s progresivnim fenotipom. Za zdravljenje odraslih bolnikov s intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc-ILD). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem bolnika, za katere je zdravilo odobreno. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek je 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, ki ga je treba jemati v približno 12urnem razmaku. Odmerek po 100 mg 2x/dan se priporoča samo za uporabo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka po 150 mg 2x/dan. Največji priporočeni dnevni odmerek je 300 mg. **Prilagajena odmerka:** Poleg simptomatskega zdravljenja, če je potrebno, lahko hkrati raznežili učinkov pri zdravilu Otev vključuje zmanjšanje odmerka in zlastno prekinitev, dokler specifični neželeni učinki ne bo izčlenjeni od ravnih, ki omogočajo nadaljevanje zdravljenja. Zdravljenje lahko nadaljuje s polnim odmerkom (150 mg 2x/dan) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg 2x/dan). Če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg 2x/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Otev ukiniti. Če so driska, navzea in/ali bruhanje še vedno prisotni kljub ustrezni podporni oskrbi (vključno z antiemetičnim zdravljenjem), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljuje s zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). V primeru, da huda driska, navzea in/ali bruhanje kljub simptomatskemu zdravljenju vztrajajo ne izginijo, je treba zdravljenje z zdravilom Otev ukiniti. V primeru prekinitev zaradi zvišanja vrednosti AST ali ALT na > 3x zgoraj mejo normalnih vrednosti (ULN), se lahko zdravljenje po vrhni vrednosti aminotransferaz na izhodni vrednosti nadaljuje z zmanjšanim odmerkom, nato pa se lahko povrne na polni odmerek. Starost: Verjetneje je, da bodo bolniki, stare

inhaleability lahkotnost vdih

Respimat - vdihovalnik, zasnovan
z mislijo na bolnika in okolje¹

Globoko v pljuča ¹

- za manj dispneje ^{2,3}

- za boljše kakovost življenja ^{2,4}

SPIOLTO®
RESPIMAT®
TIOTROPIJ & OLODATEROL

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Spiolto® Respimat® 2,5 mikrograma/2,5 mikrograma raztopina za inhaliranje

Kakovostna in količinska sestava: prejeti odmerek vsebuje 2,5 mikrograma tiotropija (v obliki bromida monohidrata) in 2,5 mikrograma olodaterola (v obliki klorida) na vdih. Prejeti odmerek je količina, ki jo bolnik prejme po prehodu zdravila skozi ustnik. Pomolna snov z znanim učinkom: to zdravilo vsebuje 0,0011 mg benzalkonijevega klorida ob vsaki sprostitvi (vdihu). Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1. **Terapevtske indikacije:** zdravilo Spiolto Respimat je indicirano za vzdrževalno bronhiodilatatsijsko zdravljenje, ki zmanjša simptome pri odraslih bolnikih s kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB). **Odmerek in način uporabe:** zdravilo je namenjeno samo za inhaliranje. Vložek je možno vsakrat samo v inhalator Respimat in ga z njim uporabljati. Dva vdihava z inhalatorjem Respimat predstavljata en odmerek zdravila. Priporočen odmerek je 5 mikrogramov olodaterola, vnesenih z dvema vdihoma s inhalatorjem Respimat enkrat na dan, vsak dan ob istem času. Bolnik priporočenegega odmerka ne sme preseči. **Okvara jeter:** o uporabi olodaterola pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni podatkov. **Okvara ledvic:** pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo izkušenj z uporabo olodaterola. **Pediatrska populacija:** zdravilo Spiolto Respimat ni namenjeno za uporabo pri pediatrski populaciji (mlajši od 18 let). **Kontraindikacije:** preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. Preobčutljivost za atropin ali njegove derivate, npr. ipratropij ali oksitropij, v anamnezi. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** zdravilo Spiolto Respimat ne smejo uporabljati bolniki z astmo, ni primeren za akutne epizode, paradoksi bronhospazem (lahko povzroči paradoksi bronhospazem), previdno ga je treba uporabljati pri glavkomi z ožkim zakotjem, hiperplaziji prostate in zapori vratu sečnega mehurja, očesni simptomi (bolnike je treba opozoriti, naj paz

