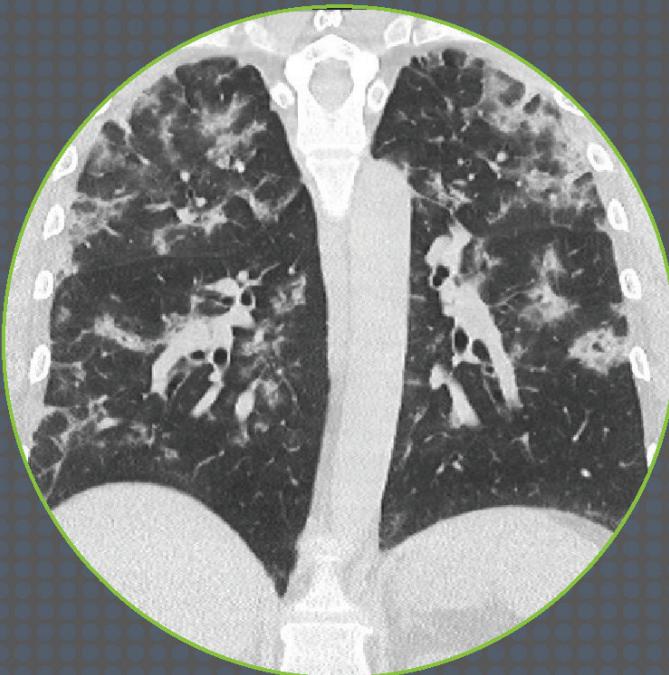


Priporočila za spremljanje pacientov po preboleli covidni pljučnici

Urednika zbornika: Matevž Harlander, Peter Kopač



Ljubljana, januar 2021



Združenje pneumologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

Priporočila za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici

Delovna skupina v okviru ZPS: Katarina Osolnik, Peter Kopač, Matevz Harlander, Natalija Edelbauer, Matjaž Fležar, Peter Kecelj, Izidor Kern, Majda Kočar, Robert Marčun, Igor Požek, Mirjana Rajer, Irena Šarc, Jurij Šorli, Duska Vidovič, Mitja Košnik, Matjaz Turel

Urednika

Matevž Harlander, Peter Kopač

Jezikovni pregled

Mira Turk Škraba

Tehnični urednik, oblikovanje in računalniški prelom

Zala Košnik

Založnik

Združenje pneumologov Slovenije

Leto izdaje

2021

Naklada

300 izvodov

Tisk

Nonparel d.o.o.

Uvod

Od prvih primerov okužbe s SARS-CoV-2 je bilo do decembra 2020 potrjenih več kot 66 milijonov primerov okužbe s SARS-CoV-2 vključno z več kot 1,5 milijona smrtnih primerov (1), v Sloveniji pa 131,700 primerov okužbe in 2800 smrtnih primerov (2, 3). Okužba lahko poteka brez simptomov, z blagim potekom ali vse do hudega poteka, ki se lahko konča s smrtjo bolnika. Študije kažejo da 14 % okuženih potrebuje hospitalizacijo, 2 % okuženih potrebuje obravnavo v enoti intenzivne terapije (4). Najpogostejši simptomi in znaki okužbe s SARS-CoV-2 so vročina, kašelj, slabo počutje s hudo splošno oslabelostjo, izguba voha in okusa ter glavobol. Tarčni organ so dihala, pri najtežji obliki so vedno prizadeta pljuča, kar spremlja dihalno popuščanje in lahko razvoj ARDS. Poglavitni dejavniki za težek potek covid-19 so starost (zlasti nad 55 let (2)), sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in debelost. Med respiratornimi dejavniki tveganja za težek potek covidne pljučnice sta kajenje in KOPB (5). Pri imunsko kompromitiranih pričakujemo težji potek (6).

V prispevku skušamo na temelju današnjih spoznanj podati pulmološka priporočila za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici.

Patofiziologija in patologija

Epitelne celice dihalnih poti in alveolarne epitelne celice tipa 2 izražajo angiotenzinsko konvertazo 2 (ACE2), ki je vstopno mesto virusa SARS-CoV-2 v celice (7). Za vstop v celico je potrebno delovanje transmembranske serinske proteaze tipa 2 na isti celici kot je ACE2. Virus SARS-CoV-2 je RNA virus, ki po vstopu v celico uporabi njene strukture za razmnoževanje. Ko se novi virusni delci sprostijo iz okužene celice, le-ta propade. Z izgubo alveolarnih epitelnih celic tipa 2 se zmanjša tvorba surfaktanta, zaradi česar alveoli kolabirajo. Prekinjeni sta tudi obnova in diferenciacija v alveolarne epitelne celice tipa 1, s čimer je prizadeta alveolno-kapilarna membrana in okrnjena izmenjava plinov skozi njo (8). Izgubo alveolarnih epitelnih celic tipa 2 spremlja upad aktivnosti ACE2, ki je ključna za pretvorbo angiotenzina II v angiotenzin-(1-7). Spremenjeno razmerje angiotenzina II in angiotenzina-(1-7) povečuje apoptozo, vnetje in fibrozo ter zmanjšuje odvajanje alveolarne tekočine (8). Povezujemo ga tudi z nastankom mikrovaskularnih tromboz. Upad aktivnost ACE2 bi bil lahko povezan s povečano aktivacijo bradikininskega receptorja 1 in nastankom lokalnega angioedema (9). SARS-CoV-2 okuži tudi endotelijalne celice kapilar v

pljučih, kar povzroči dodatno okvaro alveolokapilarne membrane (10). Zaradi okužbe se sproščajo različni mediatorji, npr. interleukin 6 in interleukin 8. V pljučnem tkivu se razvijejo relativno blage interstičijske infiltracije z limfociti T.

Pri umrlih zaradi okužbe s SARS-CoV-2 se v pljučih razvije akutna difuzna alveolarna okvara z intraalveolarnim in interstičijskim edemom, fibrinsko eksudacijo ter pojavom hialinih membran (11,12). Alveolarne epitelne celice so hudo reaktivno spremenjene. V proliferativni fazi alveolarne okvare se razvijeta interstičijska in intraalveolarna fibroplazija, zaradi česar se lahko razvije fibroza. Endotelna okvara pljučnega ožilja se kaže z mikrotrombozami (13). V obducijskih vzorcih bolnikov, ki so umrli zaradi covidne pljučnice, so našli bistveno več mikrotromboz in trombemboličnih sprememb kot pri bolnikih, ki so umrli zaradi pljučnice pri gripi (14).

Covidna pljučnica

Covidna pljučnica je posledica okužbe s SARS-CoV-2 in je radiološko potrjena. Klinično se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, dispnejo, tesnobo v prsnem košu in slabim počutjem (15). Obsežna pljučnica je lahko vzrok za hipoksemično dihalno popuščanje, lahko v klinični obliki »tihe hipoksemije«. Nekateri bolniki namreč ob hudi hipoksemiji in povečani frekvenci dihanja ne čutijo zadihanosti. Pojav »tihe hipoksemije« si razlagamo z nastankom desnolevih stikov zaradi neustrezne hipoksične vazokonstrikcije in še ohranjene podajnosti pljuč. Razmerje med minutno ventilacijo in dihalnim delom je tako blizu normalnega in bolnik ne občuti dispneje kljub hipoksemiji (16, 17).

Pogoste laboratorijske najdbe pri covidni pljučnici so limfopenija (do 83 % bolnikov), povišani vnetni kazalci (kot sta npr. CRP in interleukin 6), D-dimer in laktatna dehidrogenaza (LDH) (10). Prokalcitonin je povišan pri manjšem deležu bolnikov in je povezan s slabšo prognozo (18).

Pri nekaterih bolnikih covidna pljučnica napreduje v ARDS, kar je povezano s slabo prognozo (15). Po preboleli težki oblikoi lahko nastane pljučna fibroza (19). Opisani so primeri zdravljenja končne dihalne odpovedi s presaditvijo pljuč (20). Tak primer je bil tudi v Sloveniji decembra 2020.

Slikovne preiskave

Rentgenogram ali CT pljuč najpogosteje prikažeta obojestranske multilobarne zgostitve, ki prevladujejo v perifernih, posteriornih in bazalnih delih pljuč.

Razvoj sprememb je podoben kot pri drugih vzrokih akutne poškodbe pljuč. V zgodnji fazi (0–4 dni) prevladujejo zgostitve mlečnega stekla, redke so konsolidacije (vidne predvsem pri starejših). Razširjene žile v zgostitvah mlečnega stekla so vidne v zgodnji fazi v več kot polovici primerov. Z napredovanjem bolezni se v progresivni fazi (5–8 dni) povečata število in velikost zgostitev mlečnega stekla, ki se običajno zgostijo v konsolidacije ali se pojavijo zadebeljene inter- in intralobularne septe (vzorec »crazy paving«). Konsolidacije imajo običajno subplevralno ali peribronhovaskularno razporeditev, značilno za radiološki vzorec organizirajoče pljučnice, ki je lahko povezan tudi s histološko proliferativno fazo difuzne alveolarne okvare (DAD). Spremembe napredujejo do okoli desetega dneva po nastanku simptomov, ko se lahko pojavijo še perilobularne in trakaste zgostitve ter znak obrnjenega haloja, bronhi v konsolidacijah so pogosto trakcijsko razširjeni. Faza absorpcije je običajno radiološko vidna po 14. dnevu in ima lahko dolg potek, ki traja več tednov ali mesecev. Gostota infiltratov se postopno zmanjša, volumen prizadetih delov se zopet poveča, kar lahko da lažen vtis večjega obsega bolezni, trakcijske bronhiiekstazije postopno izginejo (21–25). Daljši potek vidimo predvsem pri starejših bolnikih z izhodno večjim obsegom sprememb, bolnikih s pridruženimi boleznimi in pri zdravljenih na intenzivnem oddelku, odvisen je tudi od ustreznega zdravljenja. Tri mesece po bolnišničnem zdravljenju ima še četrtnina bolnikov prisotne zgostitve na CT-ju, pretežno kot zgostitve mlečnega stekla ali subplevralne parenhimske tračke, pogosteje pri bolnikih, zdravljenih na intenzivnem oddelku (26–28).

Predvsem pri bolnikih na intenzivnih oddelkih so pogoste pljučne embolije. Povečane mediastinalne bezgavke, plevralni ali perikardni izliv, pojav kavitacij ali pnevmotoraksa so neobičajni znaki, ki se lahko pojavijo v kasnejših fazah bolezni (21, 22).

Radiološko ocenjeni obseg prizadetosti pljuč je prognostični dejavnik bolezni (29).

Občutljivost CT-preiskave za prikaz prizadetosti pljuč v sklopu covid-19 je več kot 90-odstotna in je pričakovano večja od občutljivosti rentgenograma. Pri uporabi rentgenograma moramo biti previdni predvsem v začetku bolezni, da ne podcenimo obsega prizadetosti pljuč. Slabo je občutljiv za prizadetost pljuč po vzorcu mlečnega stekla. Kljub temu je rentgenogram prva in najpogostejša slikovna metoda za spremljanje poteka bolezni. CT je pomemben predvsem za odkrivanje zapletov in pridruženih bolezni, po preboleli pljučnici pa je indiciran pri bolnikih s funkcionalno motnjo ali ob kliničnem sumu na pljučno embolijo (30).

Ob kliničnem sumu na covidno pljučnico CT prsnega koša presega občutljivost testa polimerazne verižne reakcije (PCR) na SARS-CoV-2 v brisu nosnega žrela, vendar pa CT-izgled ni karakterističen za covidno pljučnico (31). Če izvid CT dopušča možnost covidne pljučnice, jo v primeru negativnega brisa nosnega žrela potrjujemo z dokazovanjem SARS-CoV-2 v bronhoalveolarnem izpirku (BAL) ali izkašljaju (32).

Zdravljenje

Zdravljenje covidne pljučnice vključuje podporno zdravljenje, vključno z dihalno podporo, in usmerjeno zdravljenje s ciljem zavreti virusno replikacijo ali spremeniti imunski odgovor bolnika (10, 33).

Dodajanje kisika potrebuje več kot 75 % hospitaliziranih bolnikov (34). Če ne dosežemo zadostne oksigenacije, si lahko pomagamo s sistemi za visok pretok kisika (»high-flow nasal oxygen«) ali z neinvazivno ventilacijo. Ob najtežjih prizadetostih pljuč je potrebna mehanska ventilacija, pri kateri sledimo principom protektivne ventilacije. Pri nekaterih bolnikih se lahko odločimo za zdravljenje z ECMO (bodisi kot podpora do okrevanja ali kot podpora do presaditve pljuč) (35).

Poteka več kliničnih raziskav, ki preverjajo učinek antivirusnih zdravil proti SARS-CoV-2. Za najboljša veljajo remdesivir, favipiravir in ribavirin. Remdesivir je v randomizirani in s placebo kontrolirani raziskavi pri hospitaliziranih bolnikih z znaki prizadetosti spodnjih dihal skrajšal trajanje bolezni s 15 na 10 dni (36). Nekateri pri zdravljenju uporabljajo tudi plazmo bolnikov, ki so preboleli covid-19, vendar učinkovitost tega pristopa zaenkrat v raziskavah ni bila nedvoumno potrjena (37). Učinkovita je v ožji skupini bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila, usmerjena proti limfocitom B (anti CD20), oz. pri bolnikih, ki zaradi prirojenih pomanjkljivosti ali bolezni imunskega sistema ne uspejo tvoriti specifičnih protiteles proti SARS-CoV-2 (38). Ni dokazov o učinkovitosti hidroksiklorokvina ali azitromicina (10).

Pri zdravljenju covida-19 so se izkazali kot učinkoviti tudi sistemski glukokortikoidi. Deksametazon je izboljšal preživetje hospitaliziranih bolnikov, ki so potrebovali kisik ali mehansko ventilacijo (38). Največji učinek je bil viden pri bolnikih, ki so imeli simptome že več kot sedem dni ali so bili mehansko ventilirani. Kaže, da pri teh bolnikih igra prekomerni odziv imunskega sistema večjo vlogo kot aktivna virusna replikacija. Vse več je objavljenih raziskav, ki

potrjujejo ugoden učinek sistemskih kortikosteroidov na potek pljučnice pri covidu-19 (39–41). Potencialna učinkovitost drugih protivnetnih zdravil (npr. inhibitorjev interlevkina 6 ali inhibitorjev tirozinskih kinaz) ni potrjena.

Vsem bolnikom moramo zagotoviti ustrezno lajšanje dispneje, anksioznosti, dodatek kisika. Bolnikom, ki to potrebujejo, mora biti omogočena ustrezna rehabilitacija ali paliativna oskrba.

Trenutno uveljavljene domače prakse

Na podlagi študije RECOVERY (38) je bilo uvedeno zdravljenje z deksametazonom tudi v naših ustanovah (Priloga 1). Če se pojavi akutno dihalno popuščanje, ki zahteva zdravljenje s kisikom, se pri bolnikih s covidno pljučnico uvede deksametazon v odmerku 6 mg dnevno. Zdravljenje traja največ 10 dni ali do ukinitve zdravljenja s kisikom, vendar ne več kot 10 dni (42).

Zdravljenje z metilprednizolonom se uvaja praviloma tudi pri bolnikih, pri katerih infiltrati, vidni na rentgenogramu pljuč, ne regredirajo, potreba po kisiku pa ostaja enaka ali se celo slabša. V dodatno pomoč je ocena torakalnega radiologa oz. izvid CT. Uvedba metilprednisolona in način zniževanja praviloma potekata v posvetu s pulmologom. Zdravljenje z glukokortikoidi naj traja 4–8 tednov. Vsi bolniki, ki prejemajo sistemske glukokortikoide več kot tri tedne, potrebujejo substitucijsko zdravljenje in testiranje delovanja nadledvične žleze čez pol leta (Priloga 2). Bolnika moramo ob odpustu opremiti z natančnimi navodili in shemo jemanja sistemskega glukokortikoida (Priloga 3). Ob predvideni dolgotrajni uporabi sistemskega glukokortikoida je treba poskrbeti za zaščito pred okužbo, povzročeno z pnevmocisto (43).

Če pulmolog presodi, da bolnik ob odpustu še vedno potrebuje zdravljenje s kisikom, je treba prošnjo za začasno zdravljenje s kisikom na domu (ZZKD) oddati na območno ZZZS, bolnika in svojce pa poučiti o uporabi.

Spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici

Ob upoštevanju radioloških sprememb in z večanjem kliničnih izkušenj postaja jasno, da bomo posledice pri bolnikih s klinično-radiološko potrjeno covidno pljučnico odkrivali kot intersticijsko pljučno prizadetost (44) in pljučno

hipertenzijo. Upoštevati je treba pravila dobre klinične prakse, veljavnih smernic in omejene kapacitete zdravstvenega sistema. Intenzivnost spremeljanja mora temeljiti na upoštevanju zahtevnosti pljučnice, verjetnosti poznih respiratornih zapletov in funkcionalnem stanju ob odpustu.

Bolnika s prebolelo covidno pljučnico naj po odpustu iz bolnišnice spreminja pulmolog. Ob odpustu iz bolnišnice mu je treba izdati napotnico s stopnjo »zelo hitro« in ga naročiti v pulmološko ambulanto. Interval med odpustom iz bolnišnice in kontrolnim pregledom naj določi odpustni zdravnik, tudi glede na potek covidne pljučnice. Čas do pregleda naj bo krajsi za bolnike, zdravljeni na intenzivnem oddelku in z mehanično ventilacijo. Zaradi zagotavljanja enake obravnave bolnikov s primerljivo težkim potekom covidne pljučnice priporočamo okvirne intervale v nadaljevanju poglavja.

Odpustna dokumentacija naj vsebuje tudi zadnji rentgenogram pljuč in CT-posnetek prsnega koša pred odpustom (slika na elektronskem mediju – CD, ker vse pulmološke ambulante nimajo dostopa do bolnišničnih slikovnih datotek). Če je mogoče, naj bolnik poskusi pridobiti pred kontrolnim pregledom izvide prejšnjih meritev pljučne funkcije (npr. iz referenčne ambulante, pregleda na medicini dela), da lahko ugotovimo poslabšanje pljučne funkcije glede na stanje pred covidom-19.

Namen sledenja je odkrivanje zapletov s covidom-19 povzročene pljučnice in njihova pravočasna obravnava:

- zgodnejše odkrivanje okvare pljuč po covidni pljučnici: pljučne fibroze in pljučne hipertenzije,
- rentgensko sliko pljuč potrditi popoln regres sprememb,
- bolnike z naključno ob covidu-19 ugotovljeno pljučno patologijo usmeriti v ustrezno obravnavo.

Žal še ne poznamo optimalnega časa za spremeljanje in ugotavljanje poznih posledic. Svetovana obravnava in intervali kontrolnih pregledov so predstavljeni v algoritmih 1 in 2 (45). Bolniki z vztrajajočimi ali napredujočimi respiratornimi simptomi, kot so dispnea, bolečina v prsnem košu ali kašelj, imajo lahko zgodnje/akutne zaplete po covidu-19 (pljučna hipertenzija, pljučna embolija, intersticijska pljučna bolezen, sekundarna okužba) in morajo biti obravnavani na ustreznom nivoju v skladu z dobro klinično prakso.

Obravnava in intervali kontrolnih pregledov

SKUPINE BOLNIKOV:

1. RENTGENOLOŠKO UGOTOVljENA PLJUČNICA, ZDRAVLJENI DOMA

- Kontrola ambulantno pri pulmologu čez 4–6 tednov od potrjene okužbe.

2. PREJETI ZARADI PLJUČNICE V BOLNIŠNICO

2.1 Odpuščeni iz navadnega oddelka in ob odpustu brez rentgenskih infiltratov

- Če je ob odpustu iz bolnišnice prišlo do popolnega regresa infiltratov na rentgenogramu pljuč, bolnik ne potrebuje kontrolnega pregleda pri pulmologu.

2.2 Odpuščeni iz navadnega oddelka in ob odpustu z rentgensko vidnimi infiltrati

- Kontrola pri pulmologu čez 4–6 tednov, v primeru poslabšanja prej.
- Priporočene preiskave: klinični pregled, meritev saturacije, rentgenogram pljuč, po presoji spirometrija z difuzijo.
- V primeru popolne resorpcije in normalne pljučne funkcije ob kontroli nadaljnje kontrole niso več potrebne.
- V primeru patoloških sprememb – klinične težave, vztrajajoči infiltrati na rentgenogramu pljuč, okrnjena pljučna funkcija – ponovna kontrola čez 6–8 tednov.

2.3 Odpuščeni iz navadnega oddelka in ob odpustu z rentgensko vidnimi infiltrati ter zdravljeni z metilprednizolonom

- Prva kontrola pri pulmologu čez 4–6 tednov.
- Metilprednizolon znižujemo za 8–16 mg na teden (na začetku hitreje, nato 8 mg na teden), glede na potek bolezni.
- Zdravljenje z metilprednizolonom naj bi trajalo 4–8 tednov.
- Bolnika moramo opremiti z natančnimi navodili in shemo jemanja metilprednizolona.
- Ostala obravnava enaka kot pri točki 2.2.

2.4 Odpuščeni iz navadnega oddelka in z začasnim zdravljenjem s kisikom na domu (ZZDK)

- Prva kontrola pri pulmologu čez 4–6 tednov.
- Opredeliti potrebo po nadaljevanju z ZZKD (merjenje saturacije, plinska analiza arterijske krvi).
- Ostala obravnavna enaka kot pri točki 2.2.

2.5 Bolniki, ki so potrebovali mehansko ventilacijo ali so preboleli obsežno pljučnico s težjim potekom

- Prva kontrola pri pulmologu čez 2 tedna.
- UZ srca za oceno funkcije srca in oceno pljučne hipertenzije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni na intenzivnem oddelku in nimajo opisa UZ srca.
- Ostala obravnavna enaka kot pri točki 2.2.

Preiskava pljučne funkcije pri bolnikih po covidu-19

Glede na patologijo v pljučih je pričakovano prizadetih več struktur, ki vplivajo na meritve pljučne funkcije. Poleg prizadetosti pljučnega parenhima in žil je »restrikcija« volumnov v spirometriji lahko posledica prizadetosti mišičja prsnega koša. Predihavanje med telesno aktivnostjo lahko gibljivost prsnega koša pomembno popravi.

Ker je ob odpustu bolnikov s covidom-19 tako rekoč pri vseh mogoče najti neki funkcijski deficit, ob odpustu nima smisla opravljati preiskave pljučne funkcije. Tudi pri bolnikih, ki prebolevajo bolezen doma, priporočamo, da do meritve pljučne funkcije mine vsaj mesec dni od začetka simptomov oz. pozitivnega brisa.

Vsem bolnikom z respiratornimi simptomi opravimo spirometrijo in meritev difuzije. Koristno je, če lahko rezultat primerjamo z izvidom pred covidom-19, če je na voljo. FVC in FEV₁, ki sta od prejšnjih meritev manjša za vsaj 150 ml, sta lahko posledica okužbe.

Pri covidu-19 ne pričakujemo obstrukcije; če jo izmerimo, verjetno ni posledica covida-19. Covid-19 tudi ne povzroča astme (vsaj dosedanji podatki tega

ne kažejo), zato diagnostika v tej smeri praviloma ni potrebna. Ni znano, ali covid-19 povišuje FeNO v izdihanem zraku.

Restriktivni vzorec (enakomerno zmanjšanje FVC in FEV1 z normalnim razmerjem) z vrednostmi FVC okrog 80 % reference je sorazmerno pogost (do 50 %), ob tem je lahko znižana tudi difuzijska kapaciteta. Pri takih bolnikih nam zelo pomaga ocena RTG pljuč, saj restrikcijo lahko povzroča torakalni meh ali bolezen pljučnega parenhima.

Pri meritvah DLco bodimo pozorni na obe komponenti – Va in Kco. Prva je v korelaciji z zmanjšanjem volumnov pri spirometriji, druga pa s prizadetostjo pljučnega intersticija in/ali žilja. Ker je mikrovaskularna tromboza zelo pogosta pri hujših oblikah covida-19, bo znižanje difuzije z nizkim Kco in sorazmerno normalnim Va usmerilo naše razmišljjanje v smer pljučnih embolizmov. Ni znano, ali se po covidu-19 lahko razvije kronična trombembolična okvara pljuč, če seveda nismo v poteku bolezni dokazali pljučne embolije (46–48).

Varnost izvajanja preiskav pljučne funkcije

Preiskave, pri katerih se tvori aerosol, so nevarne za okužbo osebja in kontaminacijo površin. Priporočamo, da preiskave ne opravljamo, dokler ne preteče mesec dni od prvih simptomov okužbe, v primeru, da bolnik ne kaže znakov akutne okužbe. Po tem času lahko opravljamo vse preiskave v sklopu funkcijске obravnave dihal (49). Še vedno pa so potrebeni higieniški ukrepi, kajti preiskovanci lahko virus prenašajo na svoji obleki in predmetih.

Testi telesne zmogljivosti pri bolnikih po prebolelem covidu-19 v pulmološki ambulanti

Teste telesne zmogljivosti v pljučni ambulanti izvajamo ob sumu na hipoksemijo ob naporu. V tem primeru je treba predhodno izključiti pljučno embolijo oziroma pomembno okvaro srca, zlasti pljučno hipertenzijo. Standardni test 6-minutne hoje s spremeljanjem saturacije je zlati standard pri ugotavljanju oziroma potrjevanju desaturacije ob naporu. Enostavnejši, a za dokazovanje pomembne desaturacije ob naporu dovolj zanesljiv je test vstajanja s stola

(Sit-to-stand test, STS). Ker je STS test primarno test moči mišic, pri njem do desaturacije lahko pride tudi zaradi povečanega tlaka v prsnem košu (50–52). Testa 6-minutne hoje ali STS naj ne bi uporabljali rutinsko za opredeljevanje telesne zmogljivosti pri teh bolnikih, saj testa ne razlikujeta med pljučnimi in zunaj pljučnimi razlogi za zmanjšano telesno zmogljivost. V obravnavo dispneje po covidu-19 spada tudi ergospirometrija. To preiskavo priporočamo kasneje oziroma zadnjo v poteku diagnostike dispneje po covidu-19.

Bolnikom med prebolevanjem covidne pljučnice odsvetujemo telesno aktivnost, ki poveča občutek težke sape. V času prejemanja sistemskih steroidov je odsvetovana telesna aktivnost, pri kateri se srčna frekvenca dvigne nad 140 utripov/min. V prvih treh mesecih po preboleli pljučnici postopoma dvigujemo intenzivnost vadbe s spremljanjem simptomov in časom okrevanja po vadbi.

Sklep

Pljučnica je najpogosteji vzrok za težji potek okužbe s SARS-CoV-2 in hospitalizacijo. Ta lahko poteka blago, lahko pa se kaže z dihalnim popuščanjem. Infiltrati so različno obsežni. Imajo tudi različen videz na rentgenskih posnetkih. Velikokrat se resorbirajo spontano, včasih pa je potrebno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Ob odpustu iz bolnišnice zdravljenje običajno še ni končano, zato je Združenje pulmologov Slovenije z željo po enotnem obravnavanju bolnikov s covidno pljučnico izdelalo priporočila za obravnavo in sledenje bolnikov po odpustu iz bolnišnice. Zavedamo se, da ob novi bolezni to ni dokončno priporočilo, saj bodo nova spoznanja o covidni pljučnici zanesljivo zahtevala njegovo obnavljanje.

Reference:

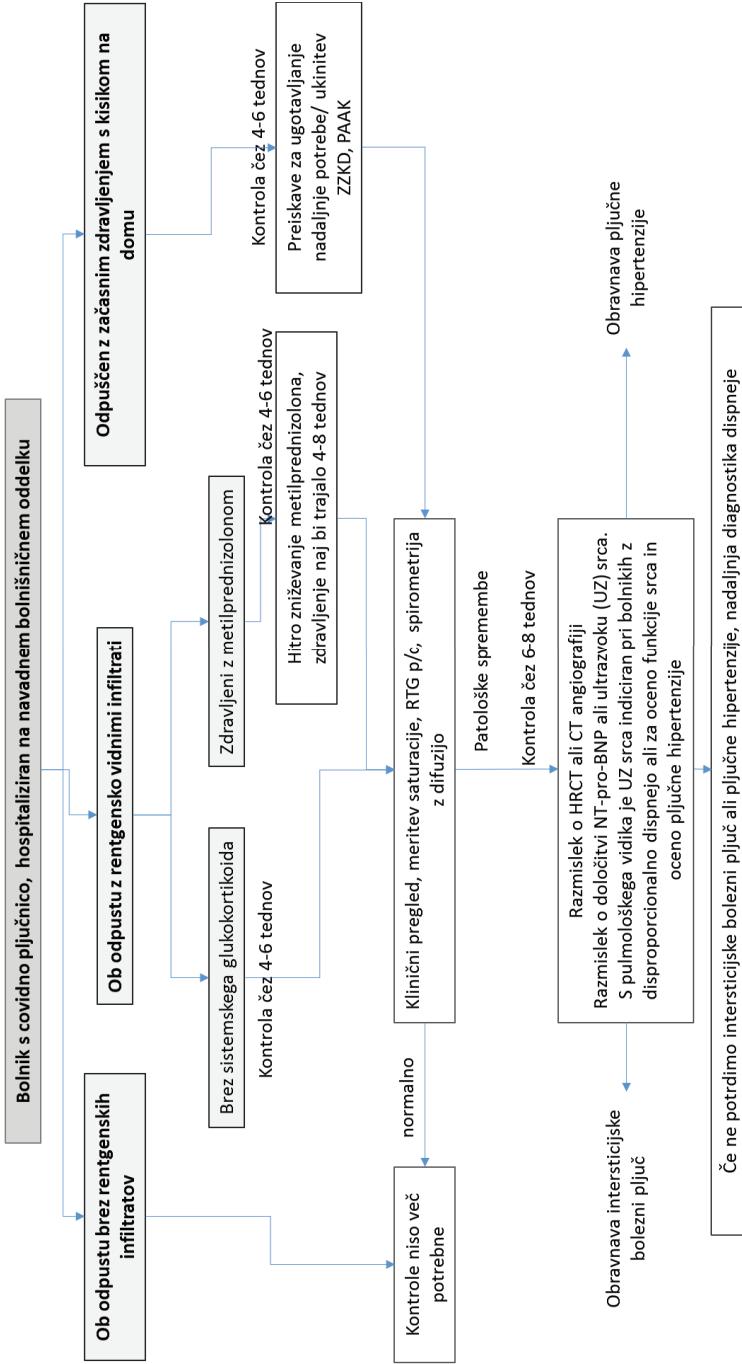
1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation reports. 2020. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
2. Renko L, Kadunc M, Jakulin A. COVID-19 Sledilnik [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>
3. Slovenia Coronavirus: 131,724 Cases and 2,899 Deaths - Worldometer [Internet]. [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/slovenia/>
4. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.

- 2020 Jun 19;69(24):759–65.
5. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, et al. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;doi:10.1002/jmv.25889.
 6. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis.* 2020 Jun 27;
 7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427.
 8. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;doi:10.1111/bph.15082.
 9. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JWM, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with covid-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife.* 2020;9:doi:10.7554/ELIFE.57555.
 10. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020 Aug;324(8):782–93.
 11. Vlačić G, Kovačević M, Kern I. Patološke spremembe v pljučih pri umrlih bolnikih s covidom-19. *Slov Med J.* 2020 Dec 14;89(11–12):603–13.
 12. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 2020 Sep 9;477(3):359–72.
 13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020;8(4):420–2.
 14. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Jul;383(2):120–8.
 15. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *J Med Virol.* 2020 Apr;doi:10.1002/jmv.25884.
 16. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Chiumello D. Covid-19 Does Not Lead to a “Typical” Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Mar;201(10):1299–300.
 17. Harlander M, Tomažič J, Turel M, Jereb M. Covid-19: ubijalec s »tiho hipoksemijo«. *Slov Med J.* 2020 Dec 14;89(11–12):640–7.
 18. Liu ZM, Li JP, Wang SP, Chen DY, Zeng W, Chen SC, et al. Association of procalcitonin levels with the progression and prognosis of hospitalized patients with COVID-19. *Int J Med Sci.* 2020;17(16):2468–76.
 19. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21(6):746–55.
 20. Chen JY, Qiao K, Liu F, Wu B, Xu X, Jiao GQ, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl).* 2020 Apr;133(12):1390–6.
 21. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review of imaging findings in 919 patients. Vol. 215, American Journal of Roentgenology. American Roentgen Ray Society; 2020. p. 87–93.
 22. Franquet T, Jeong YJ, Lam HYS, Wong HYF, Chang YC, Chung MJ, et al. Imaging findings in coronavirus infections: SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2. *Br J Radiol.* 2020 Aug 1;93(1112).
 23. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlini B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. Vol. 131, European Journal of Radiology. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
 24. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology.* 2020 Aug 1;296(2):E55–64.

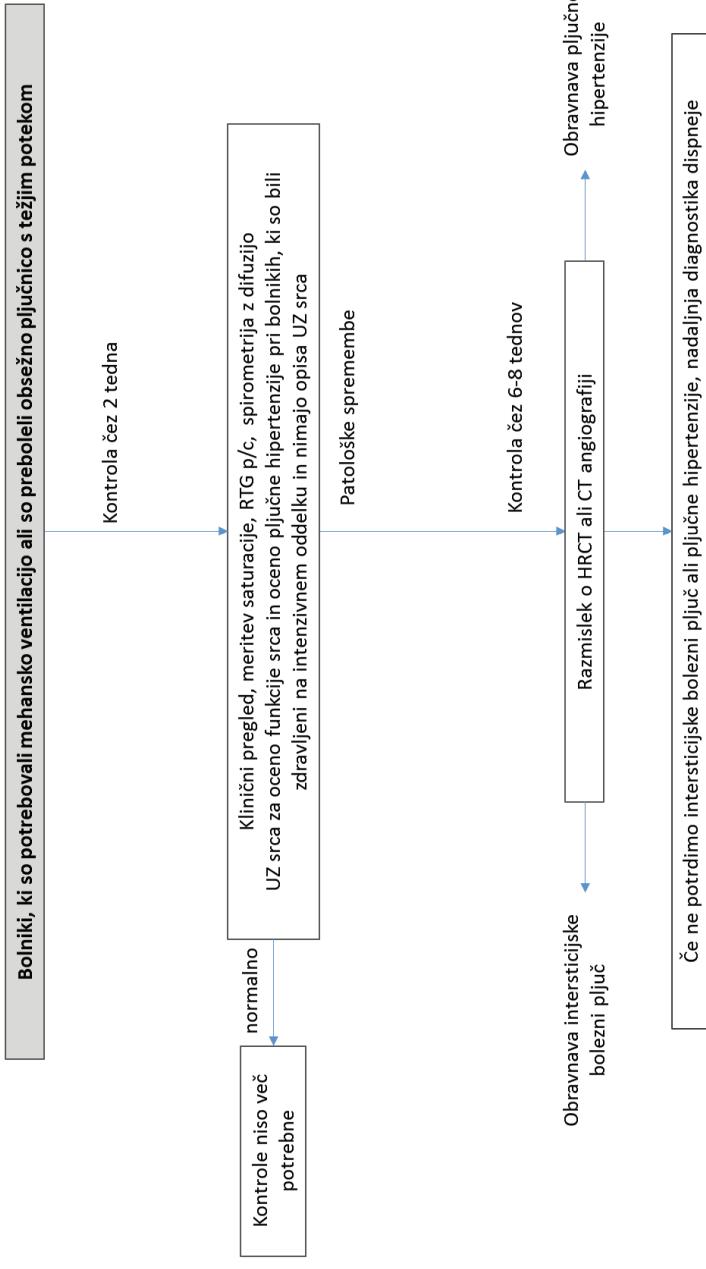
25. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
26. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol*. 2020 Dec 9;27(6):711–9.
27. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KMA, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10;
28. Huang G, Gong T, Wang G, Wang J, Guo X, Cai E, et al. Timely diagnosis and treatment shortens the time to resolution of coronavirus disease (Covid-19) Pneumonia and lowers the highest and last CT scores from sequential chest CT. *Am J Roentgenol*. 2020 Aug 1;215(2):367–73.
29. Balbi M, Caroli A, Corsi A, Milanese G, Surace A, Di Marco F, et al. Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department. *Eur Radiol*. 2020 Oct;doi.org/10.1007/s00330-020-07270-1.
30. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the covid-19 pandemic: A multinational consensus statement from the fleischner society. *Radiology*. 2020 Jul 1;296(1):172–80.
31. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology*. 2020 Feb;296(2):E115–7.
32. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020 May;323(22):2249–51.
33. Mušič E, Osolnik K, Tomič V, Eržen R, Košnik M, Beović B, et al. Priporočila za obravnavo zunajbolnišnične pljučnice odraslih (prenovljena in dopolnjena izdaja, 2010). *Zdr Vestn*. 2010;79(3):245–64.
34. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020 May;46(5):854–87.
35. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, et al. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan's Experience. *Anesthesiology*. 2020;132(6):1317–32.
36. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Oct;NEJMoa2007764. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
37. Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Jørgensen CK, Barot E, et al. Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project). *PLoS Med*. 2020 Sep;17(9):e1003293.
38. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020 Jul;doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
39. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU, Santus P, Harari S, Scala R, et al. Prolonged Low-Dose Methylprednisolone in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 1;7(10).
40. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19? Vol. 7, *BMJ Open Respiratory Research*. BMJ Publishing Group; 2020.
41. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 19;71(16):2114–20.
42. What's new | COVID-19 Treatment Guidelines [Internet]. [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>
43. Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis*. 2018 May 1;77(5):631–3.
44. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. Vol. 8, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2020. p. 839–42
45. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov 1;75(11):1009–16.
46. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 pa-

- tients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020 Jun 1;55(6).
47. Hull JH, Lloyd JK, Cooper BG. Lung function testing in the COVID-19 endemic. *Lancet Respir Med.* 2020 Jul 1;8(7):666–7.
48. Zhao Y, Shang Y, Song W, Li Q, Xie H, Xu Q, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug 1;25.
49. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science (80-).* 2021 Jan 6;
50. Kalin A, Greenhalgh T, Javid B, Knight M, Inada-Kim M. What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in Covid-19: A rapid review protocol. *medRxiv.* 2020;2020.10.31.20223453.
51. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, Lahham A, Burge AT, Dowman L, et al. Home-based or remote exercise testing in chronic respiratory disease, during the COVID-19 pandemic and beyond: A rapid review. Vol. 17, *Chronic Respiratory Disease.* SAGE Publications Ltd; 2020.
52. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 21;

ALGORITEM 1



ALGORITEM 2



PRILOGA 1

Priporočila za zdravljenje covid-19 na oddelku za intenzivno terapijo

Avtorji: Milica Lukić¹, Tomaž Vovko¹, Matjaž Turel², Mateja Logar¹, Nejc Šoštarič¹, Matej Furlan¹, Natalija Planinc Strunjaš¹, Nina Kmet Grasselli¹, Matej Mavrič¹, Žiga Martinčič¹, Matjaž Jereb¹

¹ Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana

² Klinični oddelki za pulmologijo, UKC Ljubljana

Priporočila so bila pripravljena v skladu z dosedanjimi spoznanji o bolezni covid – 19 pri kritično bolnih in obstoječo literaturo. Priporočila bomo posodabljali v skladu z rezultati novih raziskav.

Pri kritično bolnih s covid-19 priporočamo kombinacijo protivirusnega in protivnetnega zdravljenja. Z zdravljenjem pričnemo pri bolnikih z mikrobiološko potrjeno okužbo z virusom SARS CoV 2.

Protivirusno zdravljenje

Remdesivir je protivirusno zdravilo, ki zavira RNK polimerazo. Zdravljenje z remdesivirjem uvedemo v prvih 10-ih dneh od začetka bolezni. Zdravilo dajemo intravensko, prvi dan 200 mg, naslednje dni pa 100 mg na dan. Trajanje zdravljenja z remdesivirjem pri kritično bolnih je 10 dni. Med zdravljenjem je potrebno spremljati jetrne teste (bilirubin, AST, ALT, AF, gama GT) in ledvično funkcijo. Zdravljenje z remdesivirjem ukinemo, če je oGF < 30 ali če pride do 5 in večkratnega porasta ALT, oziroma kakršnega koli porasta ALT s pridruženimi znaki hepatitisa (1-3). Po večdnevni prekinitvi zdravljenja in morebitnem izboljšanju ledvične/jetrne funkcije, zdravila ponovno ne uvajamo. Prekinitve zdravljenja dodatno podaljša čas od začetka bolezni, ko ima zdravilo pozitiven učinek na potek bolezni, v pozrem obdobju bolezni pa ugodnih učinkov protivirusne terapije ne pričakujemo.

Protivnetno zdravljenje

Metilprednizolon je glukokortikoid, ki se uporablja pri zdravljenju številnih vnetnih bolezni in stanj. Uporaba glukokortikoidov za zdravljenje bolezni covid-19 pri kritično bolnih temelji na predpostavki, da je huda prizadetost

pljuč posledica neuravnoteženega imunskega odziva, ki je usmerjen v pretirano vnetno dogajanje. Do sedaj dostopni podatki kažejo, da zdravljenje z glukokortikoidi ugodno vpliva na preživetje bolnikov s težko obliko covid-19, pri čemer je treba zdravljenje pričeti po sedmem dnevu bolezni, kar sovpada s pojavom imunske faze bolezni (4,5). Manj je zaenkrat znanega o optimalnem odmerjanju in trajanju zdravljenja ter vplivu neželenih učinkov tovrstnega zdravljenja na dolgoročni izid bolezni. Zaradi pomanjkanja dokazov, so priporočila glede odmerjanja in trajanja zdravljenja oblikovana na osnovi kliničnih izkušenj, ekspertnih mnenj in rezultatov manjših, pretežno opazovalnih raziskav (6-13).

Zdravljenje z metilprednizolonom pričnemo po 7. dnevu bolezni, pri bolnikih s hudo klinično sliko covid-19 ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250 \text{ mmHg}$, za covid-19 značilni, obsežni infiltrati na rentgenski sliki prsnega koša, povišana vrednost LDH in/ali feritina). Zdravljenje pričnemo z odmerkom 1 mg/kg telesne teže intravenozno (pri osebah z $\text{BMI} > 30$ odmerek izračunamo glede na idealno telesno težo (14)). Odmerek 1 mg/kg dajemo skupno 7 dni, nato odmerek znižamo na 0,5 mg/kg (7 dni), nato vsakih 7 dni odmerek razpolovimo, po skupno 4 tednih pa zdravljenje zaključimo. Po odpustu iz enote za intenzivno zdravljenje lahko po 4 do 5 dneh preidemo na peroralno zdravljenje (12). Če organizacija dela to dopušča, je priporočljivo opraviti računalniško tomografijo (CT) pljuč po desetih do štirinajstih dneh zdravljenja za oceno prizadetosti pljuč in radioloških znakov organizirajoče pljučnice/začetne pljučne fibroze. V kolikor so le-ti prisotni, bi se ob ustrezni klinični sliki (ocena parametrov ventilacije, compliance, vnetnih kazalcev, LDH) lahko odločili tudi za počasnejše nižanje odmerka metilprednizolona – priporočljiv je posvet s pulmologom.

Zdravljenje z metilprednizolonom je kontraindicirano pri bolnikih s sočasno bakterijsko/glivno sepso. Pri bolnikih s septičnim šokom uvedemo hidrokortizon po shemi za septični šok (15).

Profilaksa drugih okužb ob zdravljenju z metilprednizolonom:

- ob uvedbi metilprednizolona se priporoča presejalno testiranje na prisotnost virusa hepatitisa B (antiHbc protitelesa). V kolikor je antiHbc protitelesa pozitiven, je potrebno določiti še HbsAg in antiHbs ter se z izvidi posvetovati z infektologom (16);
- pri bolnikih, ki več kot tri tedne prejemajo metilprednizolon (ali drugi ekvivalent glukokortikoidov) v odmerku več kot 16 mg/dan, se priporoča uvedba zaščite proti *Pneumocystis jirovecii* (trimetoprim/sulfametoksazol

v odmerku 80mg/400mg na dan). Profilakso lahko ukinemo, ko odmerek metilprednizolona znižamo pod 12 mg na dan (17).

- rutinske profilakse invazivne pljučne aspergiloze (IPA) se ne priporoča. Pri kritično bolnih, pri katerih na osnovi klinične slike, mikrobioloških in slikovnih preiskav ocenjujemo, da gre za možno ali verjetno IPA, uvedemo protiglivno zdravljenje z vorikonazolom ali isavukonazolom (18).

Literatura:

1. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020; 370: m2980.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19: final report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.
3. Remdesivir SMPC. Dostopno na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/veklury-product-information-approved-chmp-25-june-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
4. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
5. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020; doi: 10.1001/jama.2020.17023.
6. Villar J, Confalonieri M, Pastores S et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019; *Crit Care Expl* 2020; 2: e0111.
7. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19. *BMJ Open Resp Res* 2020; 7: e000724.
8. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E, et al. High versus standard dose of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; doi: 10.1007/s10096-020-04078-1.
9. Wu C, Hou D, Du C, et al. Corticosteroid therapy for coronavirus disease 2019-related acute respiratory distress syndrome: a cohort study with propensity score analysis. *Crit Care* 2020; 24: 643.
10. Yang R, Xiong Y, Ke H et al. The role of methylprednisolone on preventing disease progression for hospitalized patients with severe COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2020; 00: e13412.
11. Salton F, Confalonieri P, Meduri GU et al. Prolonged long dose of methylprednisolone in patients with severe covid 19 pneumonia. *Open Forum Infect Dis* 2020; 12; 7: ofaa421.
12. Meduri GU, Siemieniuk RAC, Ness RA et al. Prolonged low dose methylprednisolone is highly effective in reducing duration of mechanical ventilation and mortality in patients with ARDS. *Journal of Int Care* 2018; 6:53.
13. Monedero P, Gea A, Castro P, et al. COVID-19 Spanish ICU Network. Early corticosteroids are associated with lower mortality in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Crit Care* 2021; 4; 25: 2. doi: 10.1186/s13054-020-03422-3.
14. Dunn TE, Ludwig EA, Slaughter RL, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylprednisolone in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 536-49.
15. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med* 2017; 43: 1751-1763.
16. Matičič M, Poljak M. Slovenske nacionalne usmeritve za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B pri

bolnikih, ki potrebujejo imunosupresivno zdravljenje. Zdrav Vestn 2010; 79: 599-608.

17. Tomažič J, Rojko T. Kemoprofilaksa *Pneumocystis jirovecii* pljučnice pri bolnikih s COVID-19 zdravljenih z glukokortikoidi. Interna navodila Klinike in infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKC Ljubljana. November 2020.

18. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. European Confederation of Medical Mycology; International Society for Human Animal Mycology; Asia Fungal Working Group; INFOCUS LATAM/ISHAM Working Group; ISHAM Pan Africa Mycology Working Group; European Society for Clinical Microbiology; Infectious Diseases Fungal Infection Study Group; ESCMID Study Group for Infections in Critically Ill Patients; Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy; Medical Mycology Society of Nigeria; Medical Mycology Society of China Medicine Education Association; Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology; Association of Medical Microbiology; Infectious Disease Canada. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. Lancet Infect Dis 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30847-1.

PRILOGA 2

Odpoved nadledvičnih žlez zaradi zdravljenja z glukokortikoidi med epidemijo covid-19

Avtor: Tomaž Kocjan

KO za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, UKC Ljubljana

Uvod

Čeprav je Thomas Addison opisal prvega bolnika že leta 1855, ostaja odpoved nadledvičnih žlez zahteven izviv za današnje zdravnike (1). To velja tudi za čas epidemije COVID-19. Bolniki z odpovedjo nadledvičnih žlez imajo namreč višje tveganje za COVID-19, kot njihovi vrstniki (2). Opisani so primeri, ko je v sklopu COVID-19 prišlo do akutne obojestanske krvavitve v nadledvični žlezi in do adrenalne krize (3). Pri nekaterih kritično bolnih s COVID-19 pride tudi do razvoja stanja, ko je glede na resnost osnovne bolezni pomanjkljiv učinek glukokortikoidov na celičnem nivoju (angl. critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI)) (4). V prispevku se bomo omejili na sekundarno odpoved nadledvičnih žlez, ki lahko nastane zaradi podaljšanega zdravljenja bolnikov s COVID-19 z visokimi odmerki glukokortikoidov. Klinični napotki so uporabni tudi za druge bolnike, ki smo jih dalj časa zdravili z glukokortikoidi (5).

Osnovni principi

Glukokortikoidi se med seboj razlikujejo. Sintetični preparati so močnejši in delujejo dalj časa, kot hidrokortizon (kortizol), kot prikazano spodaj (6):

	Ekvivalenten odmerek (mg)	Glukokortikoidni učinek	Delovanje (ure)
Hidrokortizon (kortizol)	20	1	8 - 12
Metilprednizolon	4	5	18 - 36
Deksametazon	0.75	30	36 - 54

Tabela 1. Primerjava tipičnih glukokortikoidov (6).

Zdravljenje z glukokortikoidi poleg ostalih neželenih učinkov povzroči tudi sekundarno odpoved nadledvičnih žlez, ki ima zelo nespecifične simptome in znake (7):

Simptom/znak	Prevalenca (%)
Utrujenost, pomanjkanje energije	100
Izguba apetita in hujšanje	100
Bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje	-
Bolečine v mišicah in sklepih	6-13
Omotica	12
Bleda koža, mamile	-
Povišana telesna temperatura	-
Hipotenzija, ortostaza, dehidracija	-
Anemija, limfocitoza, eozinofilija	-
Hiponatriemija	88
Hipoglikemija	-

Tabela 2. Simptomi in znaki sekundarne odpovedi nadledvičnih žlez (7).

Kdaj bo prišlo do odpovedi nadledvičnih žlez in kdaj ne?

Za vsakdanjo klinično prakso so **okvirno** lahko v pomoč spodnji scenariji (6, 8):

HPA* OS NI ZAVRTA	SIVA CONA	HPA* OS JE ZAVRTA
Vsek P/O odmerek < 3 tedne	4 - 16 mg metilprednizolona > 3 tedne	>16 mg metilprednizolona > 3 tedne
< 4 mg metilprednizolona zjutraj	< 4 mg metilprednizolona zvečer	že klinično cushingoiden izgled
glukokortikoid vsak 2. dan (npr. MP < 8 mg/2. dan)		
Dg. ni potrebna	Dg.: hitri ACTH test	Dg. ni potrebna
Th. ni potrebna	Th.: glukokortikoidi v vseh urgentnih situacijah**	Th.: nadomestno zdravljenje, glukokortikoidna kartica

Tabela 3. Možni klinični scenariji in ustrezno ukrepanje po ukinitvi glukokortikoidov; * HPA os – hipotalamo-hipofizno-nadledvična os; ** do prejema izvida testiranja in razjasnitve stanja (6, 8).

Velja si zapomniti še naslednje:

1. odpoved nadledvičnih žlez po ukinitvi glukokortikoidov je pogosta;
2. način aplikacije, odmerek, trajanje zdravljenja ali osnovna bolezen, ko lahko razvoj odpovedi nadledvičnih žlez z gotovostjo izključimo, **ne obstajajo**, čeprav višji odmerek in daljše trajanje zdravljenja pomenita najvišje tveganje, peroralna in parenteralna aplikacija sta bolj škodljivi, kot lokalna;
3. prag za testiranje (in urgentno nadomestno zdravljenje) bolnikov, ki so se zdravili z glukokortikoidi, zaradi suma na odpoved nadledvičnih žlez naj bo nizek, še zlasti, če imajo bolniki po ukinitvi nespecifične simptome (5, 9).

Eksperti poudarjajo tudi, da koncept o malo verjetni zavori hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi po manj kot tritedenskem zdravljenju z glukokortikoidi morda lahko uporabimo za ambulantne paciente, ne pa tudi za kritično bolne (9, 10). V okviru randomizirane raziskave so odpoved nadledvičnih žlez npr. dokazali pri 9% bolnikov z akutnim poslabšanjem KOPB, ki so mesec dni prej

kratkotrajno prejemali ekvivalent metilprednizolona 32 mg per os, pri čemer ni bilo razlik med 5 ali 14-dnevnim zdravljenjem (11). Med bolniki torej obstajajo velike razlike glede občutljivosti na glukokortikoide, zato je po njihovi ukinitvi vedno potrebna previdnost. Pri bolniku s patološkim izvidom testiranja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi bo namreč v stresni situaciji lahko prišlo do razvoja klinično pomembne odpovedi nadledvičnih žlez, zato ga je na to možnost potrebno vedno opozoriti (5, 9).

Kako ukinjamo glukokortikoide?

Nenadno prenehanje zdravljenja z glukokortikoidi ali hitro znižanje odmerka lahko povzroči simptome odpovedi nadledvičnih žlez in/ali relaps osnovne bolezni, zato glukokortikoide načelno ukinjamo postopno, kar prispeva tudi k postopnemu popravljanju hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi (9, 10). Izjema so bolniki, ki so glukokortikoide prejemali tri tedne ali manj, pa še v teh primerih, se lahko pri starejših, slabotnih ali hudo bolnih odločimo drugače. Osnovno pravilo ukinjanja glukokortikoidov je, da sprva lahko odmerek nižamo hitro (npr. metilprednizolon za 8 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih nad 48 mg/dan), nato pa vse počasneje (npr. metilprednizolon za 4 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih med 16 mg in 48 mg/dan) in počasneje (npr. metilprednizolon za 2 mg/dan na en do dva tedna pri odmerkih pod 16 mg/dan) (8).

Če bolnika zdravimo s kontinuirano infuzijo hidrokortizona, po izboljšanju stanja odmerek vsak dan razpolovimo. V nekaj dneh nato preidemo na peroralno terapijo s hidrokortizonom 40 mg/dan, ki ga dajemo v odmerku 20 mg zjutraj po vstajanju in manjšem obroku + 10 mg 5 ur po prvem odmerku + 10 mg 4 ure po drugem odmerku. Kasneje odmerek dodatno znižamo do vzdrževalnega, ki je še za polovico nižji. Najprej znižamo popoldanski, nato opoldanski in na koncu še jutranji odmerek (2).

Diagnostika

Ko bolnik, ki se je dalj časa zdravil z glukokortikoidi prejema le še 4 mg metilprednizolona dnevno in predvidevamo, da takšnega zdravljenja zaradi umiritve osnovne bolezni ne bo več potreboval, svetujemo avtomatično prevedbo na vzdrževalni odmerek hidrokortizona 10 mg zjutraj po vstajanju in manjšem obroku + 5 mg 5 ur po prvem odmerku + 5 mg 4 ure po drugem odmerku. Bolnika je potrebno tudi natančno poučiti o ustrezнем ukrepanju v stresnih razmerah, kot velja za vse bolnike z odpovedjo nadledvičnih žlez (9). Že čez nekaj dni je nato moč napraviti hitri ACTH test i.v., pri čemer naj

na dan testa bolnik jutranji odmerek hidrokortizona vzame šele po testu. Pri nas se je uveljavil test z 1 µg ACTH i.v. in določitvijo kortizola po 30 minutah. Če je ta vrednost v bazalnih razmerah več kot 500 nmol/l, je odpoved nadledvičnih žlez izključena (12). S hidrokortizonom bolnik nadaljuje vse do ugodnega izvida testa. Testiranje po potrebi ponavljamo na vsakih 6 mesecev. Ko se delovanje osi postopno popravlja, svetujemo opuščati najprej popoldanski odmerek hidrokortizona, nazadnje pa jutranjega. Včasih potrebuje bolnik hidrokortizon dalj časa kot to kažejo laboratorijski izvidi, saj lahko pride med zdravljenjem z glukokortikoidi do razvoja psihične in telesne odvisnosti (5, 6, 9).

Med kroničnim zdravljenjem z glukokortikoidi delovanja hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi nima smisla preverjati, pač pa v stresnih razmerah vedno ukrepamo, kot da gre za odpoved nadledvičnih žlez. Nekateri avtorji predlagajo testiranje že ob odmerku metilprednizolona 4 mg/dan, in sicer zjutraj pred zaužitjem naslednjega odmerka (8). Tak postopek je manj primeren, saj metilprednizolon deluje do 36 ur in moti določanje kortizola v serumu.

Bolnik z odpovedjo nadledvičnih žlez v stresu

Vse bolnike z odpovedjo nadledvičnih žlez (ali z visokim sumom na to stanje) opozorimo na možnost razvoja akutne odpovedi v stresni situaciji in jih opremimo z glukokortikoidno kartico, ki naj jo imajo vedno pri sebi in jo pokažejo na urgenci (slika 1) (13).



Slika 1. Kartica za bolnike, ki potrebujejo glukokortikoidno kritje (10).

Bolnika in njegove svojce posebej opozorimo na ukrepanje v stresnih razmerah, kot so razne okužbe ali manjši kirurški posegi v lokalni anesteziji, ko je potrebno odmerek hidrokortizona prehodno podvojiti ali potrojiti (7). Če bolnik z odpovedjo nadledvičnih žlez zboli z vročino nad 38° C in s simptomi, ki so sumljivi za COVID-19, pa priporočajo kar hidrokortizon 20 mg/6 ur. V primeru, da bolnik jemlje metilprednizolon naj dnevni odmerek razdeli na enako velik jutranji in večerni del. Najnižji priporočeni odmerek v takih primerih je 8 mg/12 ur (2). Če glukokortikoida bolniki ne morejo zaužiti per os zaradi bruhanja, je potrebna parenteralna aplikacija 100 mg hidrokortizona v bolusu, v primeru dodatnega poslabšanja pa hidrokortizon do 200 mg dnevno v kontinuirani infuziji 5% glukoze v fiziološki raztopini. Enako ukrepamo pri večjih kirurških posegih v splošni anesteziji in med porodom. Tudi pred zahtevnejšimi diagnostičnimi preiskavami, kot sta endoskopija zgornjih ali spodnjih prebavil mora bolnik dobiti bolus 50 do 100 mg hidrokortizona i.m. ali i.v. (2, 7).

Pri bolnikih po zdravljenju z glukokortikoidi lahko pričakujemo, da se bo delovanje hipotalamo-hipofizno-nadledvične osi popravilo v letu ali dveh po njihovi ukinitvi (8, 9).

Literatura:

1. Bird S. Failure to diagnose: Addison disease. Aust Fam Physician 2007; 36: 859-61.
2. Arlt W, Baldeweg SE, Pearce SHS, Simpson HL. ENDOCRINOLOGY IN THE TIME OF COVID-19: Management of adrenal insufficiency. Eur J Endocrinol. 2020 Jul;183(1):G25-G32.
3. Frankel M, Feldman I, Levine M, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Dec 1;105(12):dgaa487.
4. Ferrà F, Ceccato F, Cannavò S, Scaroni C. What we have to know about corticosteroids use during Sars-CoV-2 infection. J Endocrinol Invest. 2020 Aug 28:1–9. Epub ahead of print.
5. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Jun;100(6):2171-80.
6. Nicolaides NC, Pavlaki AN, Magiakou MA, Chrousos GP. Glucocorticoid Therapy and Adrenal Suppression. 2018 Oct 19. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–.
7. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. Lancet. 2014 Jun;383(9935):2152-67.
8. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.
9. Dinsen S, Baslund B, Klose M, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. Eur J Intern Med. 2013 Dec;24(8):714-20.
10. Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2284-2296.
11. Schuetz P, Leuppi JD, Bingisser R, et al. Prospective analysis of adrenal function in patients with acute exacerbations of COPD: the Reduction in the Use of Corticosteroids in Exacerbated COPD (REDUCE) trial. Eur J Endocrinol. 2015 Jul;173(1):19-27.
12. Thaler LM, Blevins LS Jr. The low dose (1-microg) adrenocorticotropin stimulation test in the evaluation of patients with suspected central adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2726-9.
13. Quinkler M, Dahlqvist P, Husebye ES, Kämpe O. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives. Eur J Intern Med. 2015 Jan;26(1):75-6.

PRILOGA 3

SHEMA JEMANJA MEDROLA (metilprednizolona) pri bolnikih s covidno pljučnico

Priimek in ime bolnika: _____ Datum rojstva: _____

SHEMA ODMERJANJA PO ODPUSTU:

Mesec/leto: _____

Datum začetka terapije z Medrolom: _____
Datum začetka terapije z Medrolom: _____

Predpisana zdravila na E-Ro:	
Medrol	mg tbl
Medrol	mg tbl
Hidrokortizon	mg tbl
1. _____	2. _____
3. _____	4. _____
5. _____	6. _____
7. _____	8. _____
9. _____	10. _____
11. _____	12. _____
13. _____	14. _____
15. _____	16. _____
17. _____	18. _____
19. _____	20. _____
21. _____	22. _____
23. _____	24. _____
25. _____	26. _____
27. _____	28. _____
29. _____	30. _____
31. _____	_____

Datum: _____

Podpis zdravnika: _____

Navodila: V okencu poleg zaporednega dneva v mesecu napišemo dan v tednu (npr. torek); v spodnji razdelek okanca vpišemo odmerek in ev. del ibi (npr. 1/4).



SHEMA JEMANJA MEDROLA (metilprednizolona) pri bolničkih s covidno pljučnico

Mesec/leto: _____

Mesec/letos

1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
9.	10.	11.	12.	13.	14.	
15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.
22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.
29.	30.	31.				

Datum:

Podnisi zdravnika:

Datum: _____
Podpis zdravnika: _____