



# Mnenje za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici

Position on the follow-up of patients after a bout of COVID-19 pneumonia

Matjaž Turel,<sup>1</sup> Natalija Edelbaher,<sup>2</sup> Matjaž Fležar,<sup>3</sup> Matevž Harlander,<sup>1</sup> Peter Kecelj,<sup>4</sup> Izidor Kern,<sup>3</sup> Majda Kočar,<sup>5</sup> Peter Kopač,<sup>3</sup> Mitja Košnik,<sup>3</sup> Robert Marčun,<sup>3</sup> Igor Požek,<sup>3</sup> Mirjana Rajer,<sup>6</sup> Irena Šarc,<sup>3</sup> Jure Šorli,<sup>5</sup> Dušanka Vidovič,<sup>1</sup> Katarina Osolnik<sup>3</sup>

## Izveček

Pljučnica je najpogostejši vzrok za težji potek okužbe z virusom SARS-CoV-2 in s hospitalizacijo. Potek covidne pljučnice je lahko različen; infiltrati, vidni na rentgenski sliki, se lahko resorbirajo spontano, včasih pa je potrebno zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Ob odpustu iz bolnišnice zdravljenje običajno še ni končano, zato je Združenje pulmologov Slovenije v želji po enotnem obravnavanju bolnikov s covidno pljučnico izdelalo mnenje za obravnavo in sledenje bolnikov po odpustu iz bolnišnice. Zavedamo se, da ob novi bolezni ne gre za dokončno mnenje, saj bodo nova spoznanja o covidni pljučnici zanesljivo zahtevala obnavljanje mnenj.

## Abstract

Pneumonia is the most common complication of SARS-CoV-2 infection. COVID-19 pneumonia is a serious illness and can lead to respiratory failure. Pulmonary infiltrates often resorb spontaneously; however, sometimes treatment with systemic glucocorticoids is required. Upon discharge from the hospital, treatment is usually not yet completed. The Slovenian Respiratory society made suggestions for the treatment and follow-up of patients with covid 19 pneumonia after discharge from hospital. We are aware that with new findings we will need to update these recommendations.

<sup>1</sup> Klinični oddelek za pulmologijo in alergologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Oddelek za pljučne bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Maribor, Slovenija

<sup>3</sup> Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo, Golnik, Slovenija

<sup>4</sup> REMEDA, Medicinski center Domžale, d.o.o., Domžale, Slovenija

<sup>5</sup> Bolnišnica Topolšica, Topolšica, Slovenija

<sup>6</sup> Onkološki Inštitut Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Peter Kopač, e: [peter.kopac@klinika-golnik.si](mailto:peter.kopac@klinika-golnik.si)

**Ključne besede:** covid-19; mnenja; pljučnica; pulmolog

**Key words:** COVID 19; position; pneumonia; pulmonologist

**Prispelo / Received:** 15. 1. 2021 | **Sprejeto / Accepted:** 28. 5. 2021

**Citirajte kot/Cite as:** Turel M, Edelbaher N, Fležar M, Harlander M, Kecelj P, Kern I, et al. Mnenje za spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici. Zdrav Vestn. 2021;90(11–12):651–60. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3218>



Avtorske pravice (c) 2021 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

## 1 Uvod

Od prvih primerov okužbe z virusom SARS-CoV-2 je bilo do decembra 2020 potrjenih več kot 66 milijonov primerov okužbe, vključno z več kot 1,5 milijona smrtnih primerov (1), v Sloveniji pa 131.700 primerov okužbe in 2.800 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 pa potrebuje obravnavo v enoti intenzivne terapije (4). Najpogostejši simptomi in znaki okužbe z virusom SARS-CoV-2 so vročina, kašelj, slabo počutje s hudo splošno oslabelelostjo, izguba vonja in okusa ter glavobol. Tarčni organ so dihala: pri najtežji obliki so vedno prizadeta pljuča, kar spremlja dihalno popuščanje, ki se lahko razvije v ARDS. Poglavitni dejavniki za težak potek covid-19 so starost (zlasti nad 55 let (2)), sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija in debelost. Med dejavniki, povezanimi z dihali, sta kajenje in KOPB tvegani za težak potek covidne pljučnice (5). Pri imunsko oslabljenih pričakujemo težji potek (6).

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

## 2 Patofiziologija in patologija

Epitelne celice dihalnih poti in alveolne 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 za razmnoževanje njene strukture. Ko se novi virusni delci sprostijo iz okužene celice, le-ta propade. Z izgubo alveolnih epitelnih celic tipa 2 se zmanjša tvorba surfaktanta, zaradi česar alveoli kolabirajo. Prekinjeni sta tudi obnova in diferenciacija v alveolne epitelne celice tipa 1, s čimer je prizadeta alveolno-kapilarna membrana in okrnjena izmenjava plinov skozi njo (8). Izgubo alveolnih 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 alveolne tekočine (8). Povezujemo ga tudi z nastankom mikrovaskularnih tromboz. Upad aktivnost ACE2 bi bil lahko povezan s povečano aktivacijo bradikininškega receptorja 1 in z nastankom

lokalnega angioedema (9). Virus SARS-CoV-2 okuži tudi endotelne 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 sorazmerno blage intersticijske infiltracije z limfociti T.

Pri umrlih zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 se v pljučih razvije akutna difuzna alveolna okvara z intraalveolnim in intersticijskim edemom, fibrinsko eksudacijo ter pojavom hialinih membran (11,12). Alveolne epitelne celice so hudo reaktivno spremenjene. V proliferativni fazi alveolne okvare se razvijeta intersticijska in intraalveolna fibroplazija, zaradi česar se lahko razvije fibroza. Endotelna okvara pljučnega žilja se kaže z mikrotrombozami (13). V obdukcijskih 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).

## 3 Covidna pljučnica

Covidna pljučnica je posledica okužbe z virusom SARS-CoV-2 in mora biti radiološko potrjena. Klinično se kaže s povišano telesno temperaturo, kašljem, z dispnejo, s 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 desno-levih stikov zaradi neustrezne hipoksične vazokonstrikcije in še ohranjene podajnosti pljuč. Razmerje med minutnim predihavanjem in dihalnim delom je tako blizu normalnega, zato 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 napovedjo izida (18).

Pri nekaterih bolnikih covidna pljučnica napreduje v ARDS, kar je povezano s slabo napovedjo izida (15). Po preboleli težki obliki lahko nastane pljučna fibroza (19). Opisani so primeri zdravljenja končne dihalne odpovedi s presaditvijo pljuč (20). Več takih primerov je bilo tudi v Sloveniji.

## 4 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 t.i. 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 napredujoči fazi (5–8 dni) povečata število in velikost zgostitev mlečnega stekla, ki se običajno zgostijo v konsolidacije ali se pojavijo zadebeljene v inter- in intralobularnem pretinu ( vzorec, imenovan *angl. crazy paving*). Konsolidacije imajo običajno subplevralno ali peribronhovaskularno razporeditev, značilno za radiološki vzorec organizirajoče se pljučnice, ki je lahko povezan tudi s histološko proliferativno fazo difuzne alveolne okvare (DAD). Spremembe napredujejo do okoli desetega dneva po nastanku simptomov, ko se lahko pojavijo še perilobularne in trakaste zgostitve ter znak obrnjenega haloja. Bronhiji v konsolidacijah so pogosto trakcijsko razširjeni. Faza absorpcije je običajno radiološko vidna po 14. dnevu in lahko dolgo poteka, tudi več tednov ali mesecev. Gostota infiltratov se postopno zmanjša, prostornina prizadetih delov pa se spet poveča, kar lahko daje lažni vtis večjega obsega bolezni. Trakcijske bronhiektazije postopno izginejo (21–25). Daljši potek vidimo predvsem pri starejših bolnikih z izhodno večjim obsegom sprememb, pri bolnikih s pridruženimi boleznimi in pri zdravljenih na intenzivnem oddelku; odvisen je tudi od ustreznosti zdravljenja. Tri mesece po bolnišničnem zdravljenju ima še četrtnina bolnikov prisotne zgostitve na CT, 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; kavitacije ali pnevmotoraks so neobičajni znaki, ki se lahko pojavijo v kasnejših fazah bolezni (21,22).

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

Občutljivost preiskave s CT 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 na mestu 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 virus SARS-Cov-2 v brisu nosnega žrela, vendar pa CT-izgled ni značilen za covidno pljučnico (31). Če izvid CT dopušča možnost covidne pljučnice, jo pri negativnem brisu nosnega žrela potrjujemo z dokazovanjem prisotnosti virusa SARS-Cov-2 v bronhoalveolnem izpirku (BAL) ali izkašljaju (32).

## 5 Zdravljenje

Zdravljenje covidne pljučnice vključuje podporno zdravljenje, vključno z dihalno podporo, in usmerjeno zdravljenje s ciljem zavreti repliciranje virusov 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 (*angl. high-flow nasal oxygen*) ali z neinvazivnim predihavanjem. Ob najtežjih prizadetostih pljuč je potrebno mehansko predihavanje, pri katerem sledimo načelom t. i. protektivnega predihavanja. Pri nekaterih bolnikih se lahko odločimo za zdravljenje z ECMO (bodisi kot podporo do okrevanja ali kot podporo do presaditve pljuč) (35).

Znanje o uporabi zdravil za zdravljenje covid-19 se hitro širi in spreminja. Evropsko respiratorno združenje (*angl. European Respiratory Society, ERS*) je v februarju 2021 objavilo priporočila, v katerih so kot učinkovita zdravila pri covidu-19 razpoznali sistemske glukokortikoide, inhibitorje interlevkina 6 (IL-6) in antikoagulantne pripravke. Protivirusna zdravila, razvita za zdravljenje drugih bolezni, se v dosedanjih kliničnih raziskavah niso izkazala za učinkovita in jih zato v tem dokumentu ne priporočajo (36). Izjema je bila le ena randomizirana in s placebom kontrolirana raziskava pri hospitaliziranih bolnikih z znaki prizadetosti spodnjih dihal, v kateri je remdesivir skrajšal trajanje bolezni s 15 na 10 dni (37), v ostalih raziskavah z remdesivirjem pa tega niso potrdili (36). V Sloveniji smo v klinični praksi v času pisanja tega člana remdesivir

še uporabljali. Nekateri pri zdravljenju uporabljajo tudi plazmo bolnikov, ki so preboleli covid-19, vendar se učinkovitost tega pristopa zaenkrat v raziskavah še ni nedvoumno potrdila (38). Učinkovita je v ožji skupini bolnikov, ki prejemajo biološka zdravila, usmerjena proti limfocitom B (anti CD20), oz. pri bolnikih, ki zaradi prirojenih pomanjkljivosti ali boleznih imunskega sistema ne uspejo tvoriti specifičnih protiteles proti virusu SARS-CoV-2 (39). Ni dokazov o učinkovitosti hidroksiklorokvina ali azitromicina (10).

Pri zdravljenju covid-19 so se izkazali kot učinkoviti sistemski glukokortikoidi. Deksametazon je izboljšal preživetje hospitaliziranih bolnikov, ki so potrebovali kisik ali mehansko predihanje (39). Največji učinek je bil viden pri bolnikih, ki so imeli simptome že več kot sedem dni, ali bolnikih, ki so jih mehansko predihavali. Kaže, da pri teh bolnikih igra čezmerni odziv imunskega sistema večjo vlogo kot aktivna replikacija virusov. Vse več je objavljenih raziskav, ki potrjujejo ugoden učinek sistemskih glukokortikoidov na potek pljučnice pri covidu-19 (40-42). Od ostalih protivnetnih zdravil so pri hospitaliziranih bolnikih potencialno učinkoviti tudi inhibitorji interleukina 6 (tocilizumab), ki so v nekaterih raziskavah zmanjšali delež bolnikov, ki so potrebovali mehansko predihanje ali so umrli zaradi pljučnice covid-19 (43,44).

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

## 6 Trenutno uveljavljene domače prakse

Na podlagi študije RECOVERY (39) smo uvedli zdravljenje z deksametazonom tudi v naših ustanovah. 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 (45).

Zdravljenje z metilprednizolonom se uvaja praviloma tudi pri bolnikih, pri katerih se infiltrati, vidni na rentgenogramu pljuč, ne manjšajo, potreba po kisiku pa ostaja enaka ali je celo večja. V dodatno pomoč je ocena torakalnega radiologa oz. izvid CT. V primeru, da gre za vzorec organizirajoče se pljučnice, začnemo zdravljenje z metilprednizolonom 0,75 do 1,0 mg/kg telesne teže (referenci). Uvedba metilprednisolona in način zniževanja praviloma potekata v posvetu s pulmologom, saj smo trajanje zdravljenja modificirali. Zdravljenje z glukokortikoidi naj traja 4–8 tednov in

ne več mesecev kot npr. pri kriptogeni oranizirajoči pljučnici (46,47). Vsi bolniki, ki prejemajo sistemske glukokortikoide več kot tri tedne, potrebujejo substitucijsko zdravljenje in testiranje delovanja nadledvične žleze čez pol leta. Bolnika moramo ob odpustu opremiti z natančnimi navodili in shemo jemanja sistemskega glukokortikoida. Ob predvideni dolgotrajni uporabi sistemskega glukokortikoida je treba poskrbeti za zaščito pred okužbo, povzročeno s pnevmocistito (48).

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 enoto ZZZS, bolnika in svojce pa poučiti o uporabi.

## 7 Spremljanje bolnikov po preboleli covidni pljučnici

Ob upoštevanju radioloških sprememb in z bogatjenjem kliničnih izkušenj postaja jasno, da bomo posledice pri bolnikih s klinično-radiološko potrjeno covidno pljučnico odkrivali kot intersticijsko pljučno prizadetost (49) in pljučno hipertenzijo. Upoštevati je treba pravila dobre klinične prakse, veljavnih smernic in omejene zmogljivosti zdravstvenega sistema. Intenzivnost spremljanja mora temeljiti na upoštevanju zahtevnosti pljučnice, verjetnosti poznih dihalnih zapletov in funkcionalnem stanju ob odpustu.

Bolnika s prebolelo covidno pljučnico naj po odpustu iz bolnišnice spremlja pulmolog. Ob odpustu iz bolnišnice mu je treba izdati napotnico z ustrezno stopnjo nujnosti 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 krajši za bolnike, zdravljeni na intenzivnem oddelku, in za bolnike z mehničnim predihanjem ter tiste bolnike, ki imajo že od prej postavljeno diagnozo intersticijska pljučna bolezen. Zaradi zagotavljanja enake obravnave bolnikov s primerljivo težkim potekom covidne pljučnice priporočamo okvirne intervale v nadaljevanju poglavja.

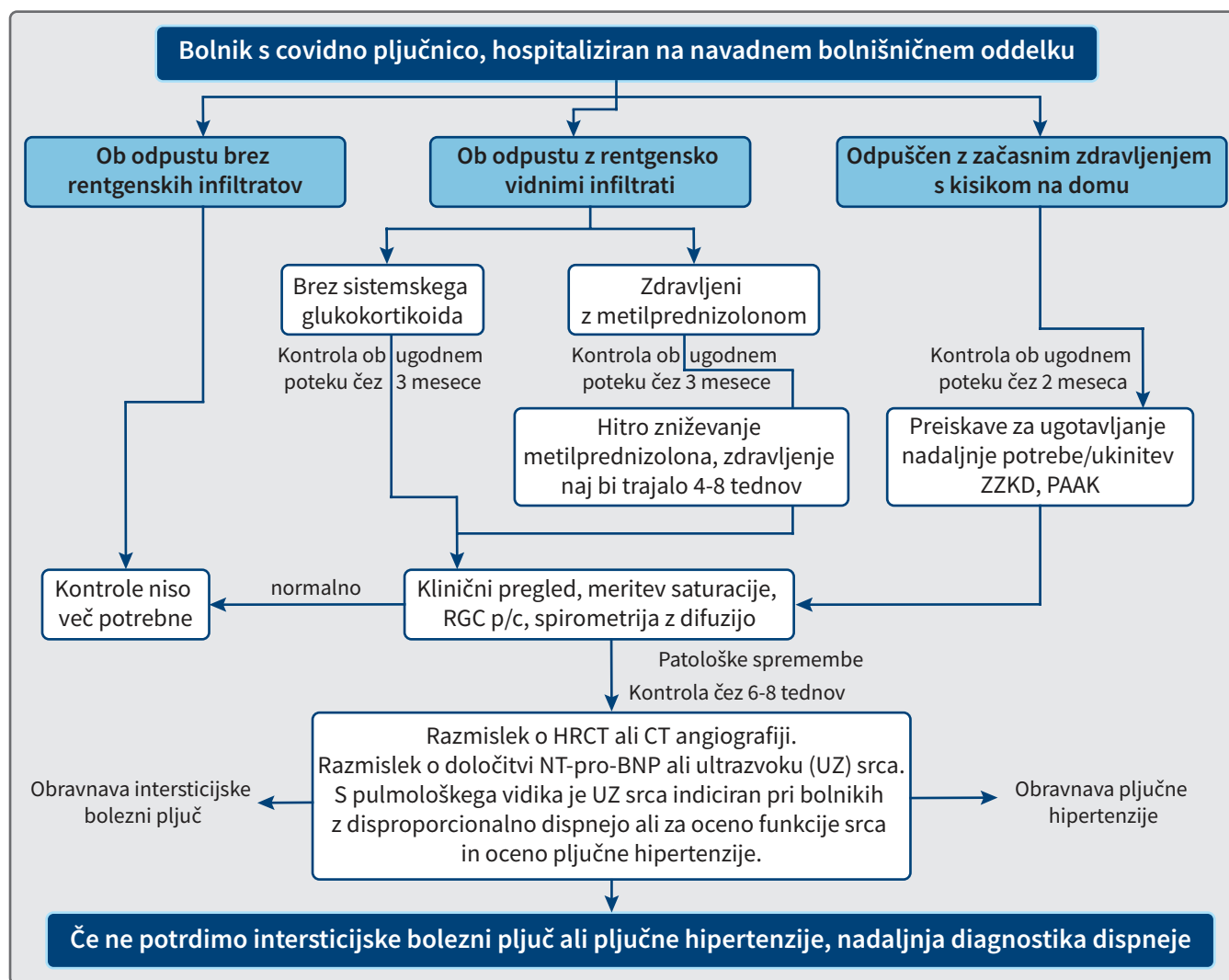
Odpustna dokumentacija naj vsebuje tudi zadnji rentgenogram pljuč in CT-posnetek prsnega koša pred odpustom (sliko na elektronskem mediju – CD, ker vse pulmološke ambulante nimajo dostopa do bolnišničnih slikovnih datotek). Če je mogoče, naj bolnik poskusi pridobiti pred kontrolnim pregledom izvide prejšnjih 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;
- z rentgensko sliko pljuč potrditi popolno odsotnost sprememb;
- bolnike z naključno ob covidu-19 ugotovljeno pljučno patologijo usmeriti v ustrezno obravnavo.

Žal še ne poznamo optimalnega časa za spremljanje in ugotavljanje poznih posledic. Svetovana obravnava in intervali kontrolnih pregledov so predstavljeni na **Slikah 1 in 2** (50). Bolniki z vztrajajočimi ali napredujočimi simptomi dihal, kot so dispneja, bolečina v prsnem košu ali kašelj, imajo lahko zgodnje/akutne zaplete po covidu-19 (pljučna hipertenzija, pljučna embolija, intersticijska pljučna bolezen, sekundarna okužba) in se morajo obravnavati na ustrezni ravni v skladu z dobro klinično prakso.

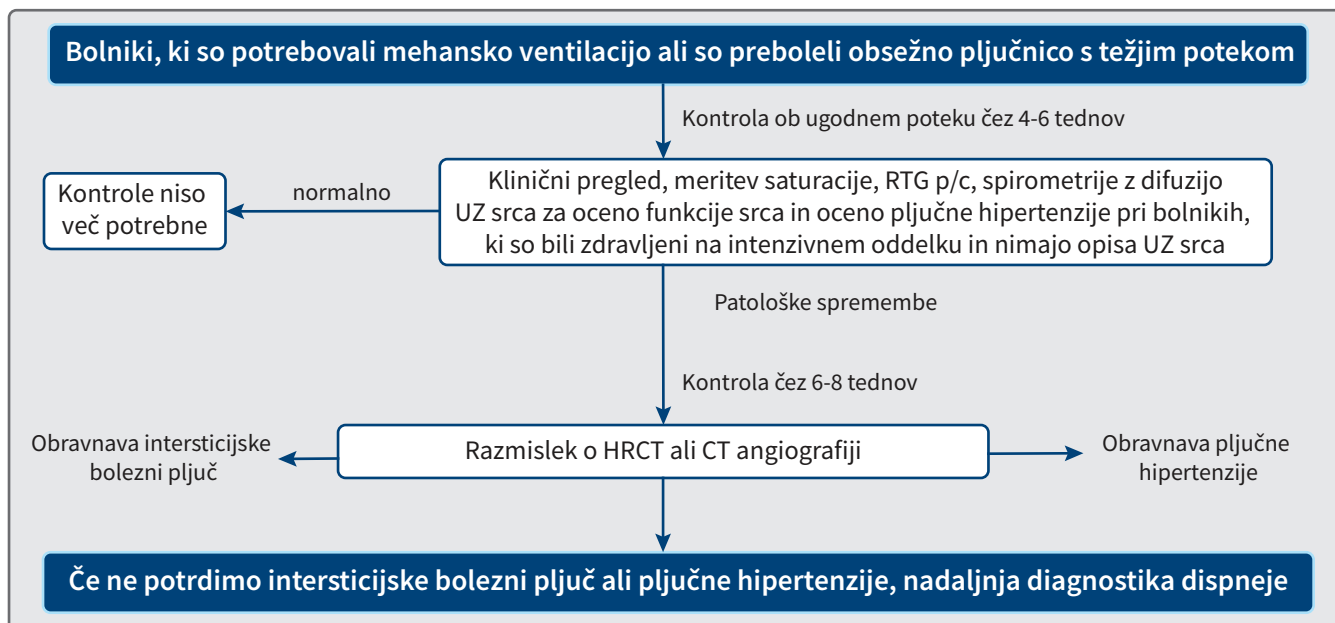


**Slika 1:** Algoritem 1.

Legenda: ZZKD – začasno zdravljenje s kisikom na domu, PAAK – plinska analiza arterijske krvi, UZ – ultrazvok, CT – računalniška tomografija, HRCT – visokoločljivostni CT (*angl.* High Resolution Computed Tomography).

Slika je iz lastnega arhiva.





**Slika 2:** Algoritem 2. Povzeto po George PM, et al., 2020 (50).

Legenda: ZZKD – začasno zdravljenje s kisikom na domu, PAAK – plinska analiza arterijske krvi, UZ – ultrazvok, CT – računalniška tomografija, HRCT – visokoločljivostni CT (*angl.* High Resolution Computed Tomography).

## 8 Obravnavanje in intervali kontrolnih pregledov skupine bolnikov

### 8.1 Rentgenološko ugotovljena pljučnica – zdravljeni doma

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

### 8.2 Sprejeti zaradi pljučnice v bolnišnico

#### 8.2.1 Odpuščeni z 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, razen če ima še simptome.

#### 8.2.2 Odpuščeni z navadnega oddelka in z rentgensko vidnimi infiltrati ob odpustu

- Kontrolni pregled pri pulmologu ob ugodnem poteku čez 3 mesece, v primeru poslabšanja pa prej.
- Priporočene preiskave: klinični pregled, meritev nasičenosti s kisikom, rentgenogram pljuč, po presoji spirometrija z difuzijo.
- Ob popolni resorpciji in normalni pljučni funkciji

ob kontrolnem pregledu nadaljnji pregledi niso več potrebni.

- V primeru patoloških sprememb – klinične težave, vztrajajoči infiltrati na rentgenogramu pljuč, okrnjena pljučna funkcija – ponovni kontrolni pregled čez 6–8 tednov.
- V primeru radiološkega poslabšanja ali poslabšanja pljučne funkcije nadaljnja diagnostična obravnava za opredelitev intersticijske bolezni pljuč ali pljučne hipertenzije, po presoji pa napotitev v hospitalno obravnavo.
- Razmislek o določitvi NT-pro-BNP ali o ultrazvoku (UZ) srca. S pulmološkega vidika je UZ preiskava srca na mestu pri bolnikih z nesorazmerno dispnejo ali za oceno funkcije srca in oceno pljučne hipertenzije.

#### 8.2.3 Odpuščeni z navadnega oddelka in z rentgensko vidnimi infiltrati ob odpustu ter zdravljeni z metilprednizolonom

- Prvi kontrolni pregled pri pulmologu ob ugodnem poteku čez 3 mesece.
- 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. Po ukinitvi metilprednizolona je zaradi možnosti insuficience nadledvične žleze potrebno opraviti hitri test ACTH.
- Ostala obravnava je enaka kot pri točki 8.2.2.

#### 8.2.4 Odpuščeni iz navadnega oddelka, ki imajo začasno zdravljenje s kisikom na domu (ZZDK)

- Prvi kontrolni pregled pri pulmologu čez 2 meseca ob ugodnem poteku.
- Opredeliti potrebo po nadaljevanju z ZZKD (merjenje zasičenosti s kisikom, plinska analiza arterijske krvi).
- Ostala obravnava enaka kot pri točki 8.2.2.
- Zaradi potrebe po rehabilitaciji se bolnikom, ki so odpuščeni po covidni pljučnici z ZZKD in imajo po oceni odpustnega zdravnika primeren rehabilitacijski potencial, se praviloma odobri tekoči kisik.

#### 8.2.5 Bolniki, ki so potrebovali mehansko predihanje ali so preboleli obsežno pljučnico s težjim potekom

- Prvi kontrolni pregled pri pulmologu ob ugodnem poteku čez 4–6 tednov.
- UZ pregled srca za oceno funkcije srca in oceno pljučne hipertenzije pri bolnikih, ki so bili zdravljeni na intenzivnem oddelku in nimajo zabeleženega UZ pregled srca.
- Ostala obravnava enaka kot pri točki 8.2.2.

### 8.3 Preiskava pljučne funkcije pri bolnikih po covidu-19

Glede na patologijo v pljučih je po pričakovanju 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 dejavnostjo lahko gibljivost prsnega koša pomembno popravi.

Ker je ob odpustu bolnikov s covidom-19 tako rekoč pri vseh mogoče najti kak funkcijski primanjkljaj, 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 s simptomi v dihalih 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 covid-19. Covid-19 tudi ne povzroča astme (vsaj dosedanji podatki tega ne kažejo), zato diagnosticiranje v tej smeri praviloma ni potrebno. 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 pa je lahko znižana tudi zmogljivost difuzije. Pri takih bolnikih zelo pomaga oceniti 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 covid-19, bo znižanje difuzije z nizkim Kco in sorazmerno normalnim Va usmerilo naše razmišljanje v smer pljučnih embolizmov. Ni znano, ali se po covidu-19 lahko razvije kronična tromboembolična okvara pljuč, če seveda nismo v poteku bolezni dokazali pljučne embolije (51-53).

### 8.4 Varnost pri izvajanju preiskav pljučne funkcije

Preiskave, pri katerih se tvori aerosol, so nevarne za okužbo osebja in kontaminiranje površin. Priporočamo, da preiskave ne opravljamo, dokler ne preteče mesec dni od prvih simptomov okužbe, a le v primeru, da bolnik ne kaže znakov akutne okužbe. Po tem času lahko opravljamo vse preiskave v sklopu funkcijske obravnave dihal (54). Še vedno pa so potrebni higienski ukrepi, kajti preiskovanci lahko virus prenašajo na svoji obleki in predmetih.

### 8.5 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 prej izključiti pljučno embolijo oziroma pomembno okvaro srca, zlasti pljučno hipertenzijo. Standardni test 6-minutne hoje s spremljanjem zasičenosti s kisikom je zlati standard pri ugotavljanju oziroma potrjevanju nezasičenosti (desaturacije) ob naporu.

Enostavnejši, a za dokazovanje pomembne desaturacije ob naporu je dovolj zanesljiv test vstajanja s stola (*angl.* Sit-to-stand test, STS). Ker je test STS primarno test moči mišic, pri njem do desaturacije lahko pride tudi zaradi povečanega tlaka v prsnem košu (55-57). 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 zunajpljučnimi razlogi za zmanjšano telesno zmogljivost. K obravnavi dispneje po covidu-19 sodi tudi ergospirometrija. To preiskavo priporočamo kasneje oziroma zadnje v poteku diagnosticiranja dispneje po covidu-19.

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

Pri bolnikih s težjim potekom, miopatijo kritično bolnega in telesno oslabelostjo je potrebno oceniti, ali je na mestu napotitev na rehabilitacijo v ZRI Soča ali zdraviliško zdravljenje. Kadar je regresija sprememb v

pljučih počasna in vztraja dihalno popuščanje ali hipoksemija ob obremenitvi, uvedemo začasno zdravljenje s kisikom na domu. Ob kontrolnih pregledih ocenimo, ali je tako zdravljenje še potrebno.

## 9 Sklep

Pljučnica je najpogostejši vzrok za težji potek okužbe z virusom 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 mnenja za obravnavo in sledenje bolnikov po odpustu iz bolnišnice. Zavedamo se, da ob tej novi bolezni ne gre za dokončna priporočila, saj bodo nova spoznanja o covidni pljučnici zanesljivo zahtevala obnavljanje vsebine.

## Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Literatura

1. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2021 Jan 6] Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>.
2. Renko L, Kadunc M, Jakulin A. COVID-19 sledilnik. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2020 [cited 2021 Jan 6]. Available from: <https://covid-19.sledilnik.org/sl/stats>.
3. WorldometerSlovenia Coronavirus. Ljubljana: American Library Association; 2020[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;69(24):759-65. DOI: 10.15585/mmwr.mm6924e2 PMID: 32555134
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;92(10):1915-21. DOI: 10.1002/jmv.25889 PMID: 32293753
6. Fung M, Babik JM. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin Infect Dis.* 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa863 PMID: 33501974
7. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol.* 2020;215:108427. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108427 PMID: 32325252
8. Sriram K, Insel PA. A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Br J Pharmacol.* 2020;177(21):4825-44. DOI: 10.1111/bph.15082 PMID: 32333398
9. van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife.* 2020;9:e57555. DOI: 10.7554/eLife.57555 PMID: 32338605
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.* 2020;324(8):782-93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839 PMID: 32648899
11. Vlačić G, Kovačević M, Kern I. Patološke spremembe v pljučih pri umrlih bolnikih s covidom-19. *Zdrav Vestn.* 2020;89(11-12):603-13. DOI: 10.6016/ZdravVestn.3097
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;477(3):359-72. DOI: 10.1007/s00428-020-02886-6 PMID: 32642842
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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X PMID: 32085846
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;383(2):120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432 PMID: 32437596
15. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1902-14. DOI: 10.1002/jmv.25884 PMID: 32293716



16. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):1299-300. DOI: [10.1164/rccm.202003-0817LE](https://doi.org/10.1164/rccm.202003-0817LE) PMID: [32228035](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32228035/)
17. Harlander M, Tomažič J, Turel M, Jereb M. Covid-19: ubijalec s »tiho hipoksemijo«. *Zdrav Vestn.* 2020;89(11–12):640-7. DOI: [10.6016/ZdravVestn.3100](https://doi.org/10.6016/ZdravVestn.3100)
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. DOI: [10.7150/ijms.48396](https://doi.org/10.7150/ijms.48396) PMID: [33029089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029089/)
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. DOI: [10.3348/kjr.2020.0215](https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215) PMID: [32410413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410413/)
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 coronavirus disease 2019-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl).* 2020;133(12):1390-6. DOI: [10.1097/CM9.0000000000000839](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000839) PMID: [32251003](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32251003/)
21. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(1):87-93. DOI: [10.2214/AJR.20.23034](https://doi.org/10.2214/AJR.20.23034) PMID: [32174129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32174129/)
22. Franquet T, Jeong YJ, Lam HY, Wong HY, Chang YC, Chung MJ, et al. Imaging findings in coronavirus infections: SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2. *Br J Radiol.* 2020;93(1112):20200515. DOI: [10.1259/bjr.20200515](https://doi.org/10.1259/bjr.20200515) PMID: [32584604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584604/)
23. Larici AR, Cicchetti G, Marano R, Merlino B, Elia L, Calandriello L, et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol.* 2020;131:109217. DOI: [10.1016/j.ejrad.2020.109217](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109217) PMID: [32861174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32861174/)
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;296(2):E55-64. DOI: [10.1148/radiol.2020200843](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200843) PMID: [32191587](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191587/)
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;295(3):715-21. DOI: [10.1148/radiol.2020200370](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200370) PMID: [32053470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053470/)
26. Tabatabaei SM, 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;27(6):711-9. DOI: [10.1007/s10140-020-01869-z](https://doi.org/10.1007/s10140-020-01869-z) PMID: [33165674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33165674/)
27. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, Aarli B, Ikdahl E, Lund KM, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings three months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J.* 2020. PMID: [33303540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33303540/)
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. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;215(2):367-73. DOI: [10.2214/AJR.20.23078](https://doi.org/10.2214/AJR.20.23078) PMID: [32223665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223665/)
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.* 2021;31(4):1999-2012. DOI: [10.1007/s00330-020-07270-1](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07270-1) PMID: [33033861](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33033861/)
30. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf 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;296(1):172-80. DOI: [10.1148/radiol.2020201365](https://doi.org/10.1148/radiol.2020201365) PMID: [32255413](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255413/)
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;296(2):E115-7. DOI: [10.1148/radiol.2020200432](https://doi.org/10.1148/radiol.2020200432) PMID: [32073353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32073353/)
32. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020;323(22):2249-51. DOI: [10.1001/jama.2020.8259](https://doi.org/10.1001/jama.2020.8259) PMID: [32374370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32374370/)
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). *Zdrav 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;46(5):854-87. DOI: [10.1007/s00134-020-06022-5](https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5) PMID: [32222812](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222812/)
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. DOI: [10.1097/ALN.0000000000003296](https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003296) PMID: [32195705](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32195705/)
36. Chalmers JD, Crichton ML, Goeminne PC, Cao B, Humbert M, Shteinberg M, et al. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline. *Eur Respir J.* 2021;57(44):2100048. DOI: [10.1183/13993003.00048-2021](https://doi.org/10.1183/13993003.00048-2021) PMID: [33692120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33692120/)
37. 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;383(19):1813,26. DOI: [10.1056/NEJMoa2007764](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764) PMID: [32445440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/)
38. 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;17(9):e1003293. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003293](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003293) PMID: [32941437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941437/)
39. The RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Wei Shen L, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. DOI: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436) PMID: [32678530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32678530/)
40. 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;7(10). DOI: [10.1093/ofid/ofaa421](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa421) PMID: [33072814](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33072814/)
41. 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 Respir Res.* 2020;7(1):e000724. DOI: [10.1136/bmjresp-2020-000724](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000724) PMID: [32963028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32963028/)
42. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al.; Henry Ford COVID-19 Management Task Force. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2114-20. DOI: [10.1093/cid/ciaa601](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa601) PMID: [32427279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427279/)
43. Abani O, Abbas A, Abbas F, Abbas M, Abbasi S, Abbasi H, et al.; RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0) PMID: [33933206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33933206/)
44. Veiga VC, Prats JA, Farias DL, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al.; Coalition covid-19 Brazil VI Investigators. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. DOI: [10.1136/bmj.n84](https://doi.org/10.1136/bmj.n84) PMID: [33472855](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33472855/)
45. COVID-19 Treatment Guidelines. What's New in the Guidelines. Bethesda: National Institutes of Health (NIH); 2020 [cited 2021 Jan 14]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>.
46. Cottin V, Cordier JF. Cryptogenic organizing pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):462-75. DOI: [10.1055/s-0032-1325157](https://doi.org/10.1055/s-0032-1325157) PMID: [23001801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23001801/)
47. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax.* 2008;63 Suppl 5:v1-58. DOI: [10.1136/thx.2008.101691](https://doi.org/10.1136/thx.2008.101691) PMID: [18757459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18757459/)

48. Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(5):631-3. DOI: [10.1136/annrheumdis-2017-212588](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212588) PMID: [29459427](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459427/)
49. Raghu G, Wilson KC. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med.* 2020;8(9):839-42. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30349-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30349-0) PMID: [32758440](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758440/)
50. 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;75(11):1009-16. DOI: [10.1136/thoraxjnl-2020-215314](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314) PMID: [32839287](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839287/)
51. Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. DOI: [10.1183/13993003.01217-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.01217-2020) PMID: [32381497](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32381497/)
52. Hull JH, Lloyd JK, Cooper BG. Lung function testing in the COVID-19 endemic. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):666-7. DOI: [10.1016/S2213-2600\(20\)30246-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30246-0) PMID: [32479795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32479795/)
53. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine.* 2020;25:100463. DOI: [10.1016/j.eclinm.2020.100463](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463) PMID: [32838236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838236/)
54. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, et al. *Science.* 2021;371(6529):eabf4063. DOI: [10.1126/science.abf4063](https://doi.org/10.1126/science.abf4063) PMID: [33408181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33408181/)
55. 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. DOI: [10.1101/2020.10.31.20223453](https://doi.org/10.1101/2020.10.31.20223453)
56. Holland AE, Malaguti C, Hoffman M, Lahham A, Burge AT, Dowman L, et al. *Chron Respir Dis.* 2020. ;17p. 1479973120952418. DOI: [10.1177/1479973120952418](https://doi.org/10.1177/1479973120952418) PMID: [32840385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32840385/)
57. 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. DOI: [10.1093/cid/ciaa1750](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750) PMID: [33220049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220049/)