

# COVID-19 i opstruktivne bolesti pluća

---

**Beneš, Josip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:157001>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-25**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Josip Beneš**

**COVID-19 i opstruktivne bolesti pluća**

**DIPLOMSKI RAD**



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pulmologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc. dr. sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ACE2	-	angiotenzin konvertirajući enzim 2 (eng. <i>angiotensin-converting enzyme 2</i> )
ALT	-	alanin-aminotransferaza
aOR	-	prilagođeni omjer izgleda (eng. <i>adjusted odds ratio</i> )
ARDS	-	akutni respiratorni distres sindrom
AST	-	aspartat-aminotransferaza
BAL	-	bronhoalveolarni lavat
CAT	-	test za procjenu KOPB-a (eng. <i>COPD assessment test</i> )
CO <sub>2</sub>	-	ugljičkov (IV) oksid ili ugljičkov dioksid
COVID-19	-	COVID-19 (eng. <i>coronavirus disease of 2019</i> )
CRP	-	C reaktivni protein
CT	-	kompjutorizirana tomografija (eng. <i>computed tomography</i> )
DPI	-	inhaler suhog praha (eng. <i>dry-powder inhaler</i> )
ECMO	-	izvantjelesna membranozna oksigenacija (eng. <i>extracorporeal membrane oxygenation</i> )
HFNC	-	terapija visokim protokom kisika putem nosne kanile (eng. <i>high-flow nasal cannula</i> )
IgE	-	imunoglobulin E
IKS	-	inhalacijski kortikosteroidi
IL-1 $\beta$	-	interleukin 1 $\beta$

IL-4R $\alpha$	-	interleukin 4 receptor $\alpha$
IL-5	-	interleukin 5
IL-5R	-	interleukin 5 receptor
IL-6	-	interleukin 6
ITM	-	indeks tjelesne mase
KOPB	-	kronična opstruktivna plućna bolest
LDH	-	laktat-dehidrogenaza
MERS	-	Bliskoistočni respiratorni sindrom (eng. <i>Middle East respiratory syndrome</i> )
MEWS	-	modificirana skala ranog upozorenja (eng. <i>modified early warning score</i> )
MR	-	magnetska rezonancija
mRNA	-	glasnička ribonukleinska kiselina (eng. <i>messenger ribonucleic acid</i> )
N95 maska	-	maska koja filtrira minimalno 95% čestica u zraku
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	-	omjer arterijskog parcijalnog tlaka kisika i udijela kisika u smjesi udahnutih plinova (eng. <i>arterial oxygen partial pressure / fractional inspired oxygen</i> )
PD-1	-	protein programirane smrti 1 (eng. <i>programmed cell death protein 1</i> )
PEF	-	vršni ekspiratorni protok zraka (eng. <i>peak expiratory flow</i> )
PET/CT	-	pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom
pMDI	-	inhaler s odmjernom dozom pod tlakom (eng. <i>pressurised metered dose inhaler</i> )
RNA	-	ribonukleinska kiselina (eng. <i>ribonucleic acid</i> )

- RT-PCR - lančana reakcija polimeraze pomoću reverzne transkriptaze (eng. *reverse transcription polymerase chain reaction*)
- SARS - teški akutni respiratorni sindrom (eng. *severe acute respiratory syndrome*)
- SARS-CoV-2 - SARS-CoV-2 (eng. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SMI - inhaler fine maglice (eng. *soft mist inhaler*)
- SpO2 - zasićenost periferne kapilarne krvi kisikom (eng. *peripheral capillary oxygen saturation*)
- SZO - Svjetska zdravstvena organizacija
- T2 astma - tip 2 astma
- TMPRSS2 - transmembranska serinska proteaza 2 (eng. *transmembrane serine protease 2*)
- TNF- $\alpha$  - čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (eng. *tumor necrosis factor alpha*)

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	
<b>SUMMARY</b> .....	
<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI DJELOVANJA SARS-COV-2.....	1
1.2. KLINIČKA SLIKA.....	2
1.3. DIJAGNOSTIKA.....	4
<b>2. KOPB I COVID-19</b> .....	7
2.1. UVOD .....	7
2.2. RIZIK ZA INFEKCIJU SA SARS-COV-2.....	7
2.3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI LOŠIJH ISHODA COVID-19 U OSOBA S KOPB-OM .....	10
2.4. PRETRAGE.....	11
2.4.1. TESTIRANJE NA SARS-COV-2 INFEKCIJU.....	11
2.4.2. SPIROMetriJA I TESTOVI PLUĆNE FUNKCIJE .....	12
2.4.3. BRONHOSKOPIJA.....	12
2.4.4. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA.....	13
2.5. ZAŠTITNE MJERE ZA PACIJENTE S KOPB-OM .....	13
2.6. RAZLIKOVANJE COVID-19 INFEKCIJE OD SVAKODNEVNIH SIMPTOMA KOPB-A .....	14
2.7. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA ODRŽAVANJA KOPB-A TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE .....	15
2.8. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE KOPB-A TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE .....	16
2.9. LIJEČENJE COVID-19 U PACIJENATA S KOPB-OM.....	16

2.10. EGZACERBACIJE KOPB-A .....	17
2.10.1. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI.....	18
2.10.2. ANTIBIOTICI.....	18
2.11. PLUĆNE I IZVANPLUĆNE KOMPLIKACIJE .....	19
2.11.1. ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA .....	20
2.12. VENTILACIJSKA POTPORA ZA PACIJENTE S KOPB-OM KOJI RAZVIJU COVID-19 PNEUMONIJU .....	20
2.13. OPORAVAK.....	21
2.14. PRAĆENJE PACIJENATA S KOPB-OM KOJI SU RAZVILI COVID-19.....	22
<b>3. ASTMA I COVID-19 .....</b>	<b>23</b>
3.1. UVOD .....	23
3.2. RIZIK ZA INFEKCIJU SA SARS-COV-2.....	23
3.3. RIZIK ZA TEŽU KLINIČKU SLIKU COVID-19.....	24
3.4. FENOTIP ASTME I COVID-19.....	25
3.5. DIJAGNOSTIKA.....	25
3.6. LIJEČENJE ASTME TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE.....	26
3.6.1. INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI.....	26
3.6.2. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI.....	26
3.6.3. BIOLOŠKA TERAPIJA.....	27
3.7. NAČIN PRIMJENE LIJEKOVA.....	28
<b>4. ZAHVALE.....</b>	<b>29</b>
<b>5. LITERATURA.....</b>	<b>30</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>57</b>



## SAŽETAK

### COVID-19 I OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

Josip Beneš

Relativno novonastala pandemija bolesti COVID-19 uzrokovala je posvemašnju zabrinutost za osobe starije dobi, kao i za one osobe koje boluju od kroničnih bolesti kao što su KOPB i astma. Što se tiče COVID-19 i KOPB-a, istraživanja su pokazala da oboljeli od KOPB-a imaju nešto veći rizik za potrebnu hospitalizaciju prilikom infekcije sa SARS-CoV-2 uzročnikom te viši mortalitet i veći rizik za prijam u jedinice intenzivnog liječenja u odnosu na opću populaciju. Trenutni pogled na liječenje KOPB-a u kombinaciji s COVID-19 je taj da nema dovoljno podataka iz istraživanja koji bi upućivali da korištenje uobičajenih lijekova što u terapiji održavanja KOPB-a ili u egzacerbacijama pogoduju lošijim ishodima bolesti. Iako su podaci iz brojnih studija podvojeni, konačno mišljenje je da astma ne predstavlja nezavisni čimbenik rizika za stjecanje infekcije SARS-CoV-2 uzročnikom. Nadalje, osobe s dobro kontroliranom astmom koje istovremeno obole od COVID-19 nemaju veću stopu mortaliteta ni veću učestalost hospitalizacija u odnosu na ostatak populacije. Preporuča se nastavak korištenja osnovnih lijekova u terapiji održavanja astme – inhalacijskih kortikosteroida i za vrijeme pandemije COVID-19 jer dobro kontrolirana astma ne predstavlja rizični čimbenik za COVID-19. Rizičnu skupinu za teži oblik kliničke slike COVID-19 i veću stopu mortaliteta predstavljaju one osobe s loše kontroliranom astmom koje koriste sistemske kortikosteroide zbog liječenja i/ili prevencije egzacerbacija astme.

Ključne riječi: COVID-19, KOPB, astma

## **SUMMARY**

### **COVID-19 AND OBSTRUCTIVE LUNG DISEASES**

Josip Beneš

The relatively new COVID-19 pandemic has caused significant concern regarding older people and those who suffer from chronic diseases such as COPD and asthma. As far as COVID-19 and COPD, studies have shown that people suffering from COPD have slightly higher risk for necessary hospitalization while infected with SARS-CoV-2, higher mortality and higher risk for admission in intensive care units in comparison with general population. Current view of COPD treatment with COVID-19 is that there is not enough information which would refer that use of current medications for COPD maintenance therapy or therapy for COPD exacerbations favor worse disease outcomes. Although the data from numerous studies is indistinctive, the final opinion is that asthma does not represent an independent risk factor for acquiring infection with the SARS-CoV-2. Furthermore, people with well-controlled asthma who simultaneously develop COVID-19 do not have a higher mortality rate or a higher frequency of hospitalizations compared to the rest of the population. It is recommended to continue the use of key medicines in maintenance therapy for asthma - inhaled corticosteroids even during the COVID-19 pandemic, because well-controlled asthma is not a risk factor for COVID-19. People with poorly controlled asthma who use systemic corticosteroids for the treatment and/or prevention of asthma exacerbations represent a risk group that shows higher mortality rate and more often severe form of COVID-19.

Key words: COVID-19, COPD, asthma

# 1. UVOD

Pandemija bolesti COVID-19 uzrokovana teškim akutnim respiratornim sindrom koronavirusom 2 (SARS-CoV-2 engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) rezultirala je milijunima oboljelih i preminulih diljem svijeta.<sup>1</sup> Iako COVID-19 nije prva pandemija 21. stoljeća ipak je izazvala značajnu zabrinutost i reakcije globalnog razmjera.<sup>2</sup> Pretpostavlja se da je izvor SARS-CoV-2 životinja te da se naglo proširio na ljude kapljičnim putem i dodirrom.<sup>3</sup> Gledajući pojedine oblike kliničke slike COVID-19, ona može biti asimptomatska ili se može manifestirati u rasponu od blage bolesti nalik na gripu pa sve do životno ugrožavajućeg stanja.<sup>4-6</sup> Iako je SARS-CoV-2 primarno respiratorni virus i stoga uzrokuje respiratorne tegobe (uključujući atipičnu pneumoniju) može zahvatiti i sve ostale organske sustave od kojih su za izdvojiti gastrointestinalni, neurološki i kardiovaskularni sustav.<sup>7-10</sup>

## 1.1. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI DJELOVANJA SARS-COV-2

Tijekom COVID-19 infekcije mogući su razni patofiziološki mehanizmi u plućnom parenhimu kao što je difuzno alveolarno oštećenje, stvaranje hijalinih membrana, kapilarno oštećenje i kapilarno krvarenje, proliferacija vezivnog tkiva alveolarnih septi i konsolidacija pluća.<sup>11-13</sup> Karakteristično za COVID-19 je opsežna ozljeda alveolarnih epitelnih i endotelnih stanica uz sekundarnu proliferaciju vezivnog tkiva što ukazuje na potencijalno kronično alveolarno i vaskularno remodeliranje vodeći ka plućnoj fibrozi i/ili plućnoj hipertenziji.<sup>14,15</sup> SARS-CoV-2 infekcija uzrokuje prepoznatljiv obrazac patofizioloških promjena koje uključuju vaskularne ozljede, pneumonitis povezan s hipoksemijom, koagulopatiju, visoke koncentracije sustavnih upalnih čimbenika (tzv. „citokinska oluja“) i višeorgansko oštećenje.<sup>16-18</sup>

## 1.2. KLINIČKA SLIKA

U većini simptomatskih slučajeva COVID-19 se manifestira kao blaga do umjerena bolest gornjeg dišnog sustava čiji se simptomi i znaci klinički ne razlikuju od onih koji su uzrokovani ostalim respiratornim virusima. Znakovi i simptomi s najvećom osjetljivošću jesu: kašalj, grlobolja, vrućica, simptomi mišićno-koštanog sustava (npr. artralgijske i mialgijske), umor i glavobolja.<sup>19</sup> Ostali rjeđi simptomi i znakovi koji su također zabilježeni su poremećaji osjeta mirisa i okusa (npr. anosmija i disgeuzija).<sup>20,21</sup> U slučajevima kada tijekom COVID-19 infekcije postoji i zahvaćenost donjeg dišnog sustava isto se očituje kao atipična pneumonija koja može zahtijevati hospitalizaciju pa čak i potporno liječenje mehaničkom ventilacijom u jedinicama intenzivnog liječenja. Dodatne komplikacije koje mogu proizaći iz ovakvog oblika bolesti uključuju akutni respiratorni distres sindrom, višeorgansko zatajenje i smrtni ishod.<sup>19,22–30</sup> Čimbenici koji su povezani s lošijom prognozom bolesti su dob veća od 75 godina, šećerna bolest, maligne bolesti, imunokompromitiranost uslijed transplantacije organa, arterijska hipertenzija i prethodne kronične kardiovaskularne ili plućne bolesti.<sup>31–38</sup>

Klasifikacija COVID-19 po težini kliničke slike dijeli se na asimptomatsku infekciju, blagi oblik bolesti, srednje teški oblik, teški i kritični oblik bolesti.<sup>39</sup>

**Tablica 1.** Procjena težine bolesti prema kliničkim kriterijima. *Preuzeto iz: Čivljak R, et al.*<sup>39</sup>

KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija virusom SARS-CoV-2 potvrđena laboratorijskim (pozitivnim specifičnim molekularnim testom).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplikirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgijske, hunjavice, grlobolju i/ili kašalj. U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka).

	(MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s akutnom infekcijom gornjih dišnih putova.
Srednje teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju, bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 > 93\%$ na sobnom zraku). (MEWS score: $\leq 2$ ) Dijete s pneumonijom, bez kriterija za tešku bolest.
Teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s teškom (bilateralnom) pneumonijom uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja $> 30$ udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ( $SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku.) (MEWS score: 3-4) Dijete s teškom pneumonijom uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$ , izražena dispneja, poremećaj općeg stanja, promjene svijesti, konvulzije.
Kritični oblik bolesti	Odrasli bolesnik ili dijete s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije drugih organskih sustava (šok, zatajenje bubrega, koagulopatija, poremećaj svijesti) (MEWS score: $\geq 5$ )

Virusna pneumonija i akutni respiratorni distress sindrom s hipoksemijskim respiratornim zatajenjem je najčešći razlog prijama osoba oboljelih od COVID-19 u jedinice intenzivnog liječenja.<sup>40</sup> Česti uzrok morbiditeta i mortaliteta su sekundarne, najčešće bakterijske, a nešto rjeđe i gljivične infekcije donjih dišnih putova. Od bakterijskih uzročnika najčešći su *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*.<sup>41</sup>

### 1.3. DIJAGNOSTIKA

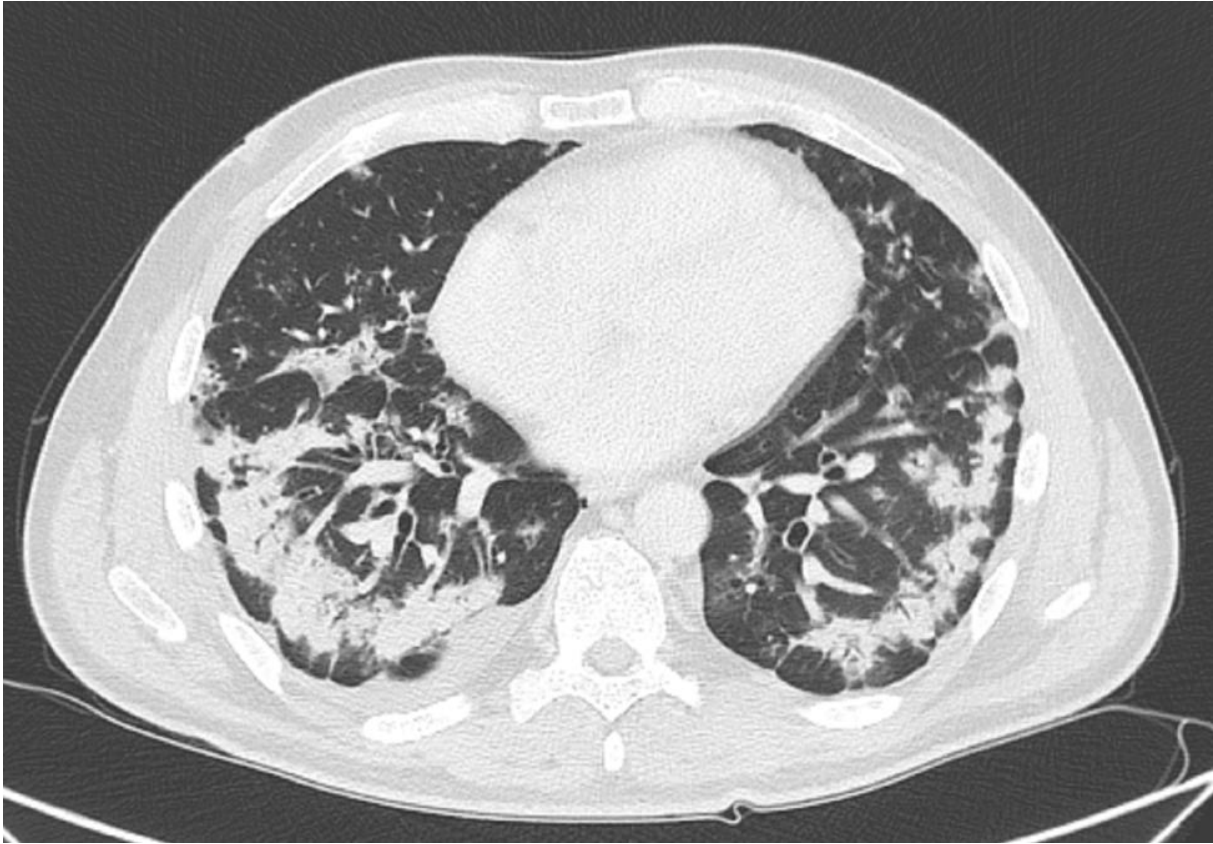
Osim uobičajenih laboratorijskih testova za dijagnosticiranje SARS-CoV-2 infekcije kao što su RT-PCR i brzi antigenski testovi, postoje još i rutinski laboratorijski testovi koji uključuju hematološke, biokemijske i kemijske pokazatelje. Oni se koriste za procjenu pacijentova stanja i stadija bolesti. Najosjetljiviji i najspecifičniji su: smanjenje broja limfocita (limfopenija) i porast upalnih čimbenika C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6 (IL-6). Od ostalih biokemijskih pokazatelja kod teškog oblika COVID-19 uz navedene se još pojavljuju: smanjenje broja neutrofila (neutropenija), porast alanin-aminotransferaze (ALT), aspartat-aminotransferaze (AST), laktat-dehidrogenaze (LDH) i feritina.<sup>42-44</sup>

Uzimanje uzoraka iz gornjeg dišnog sustava (nazofarinksa) je uobičajeno za dijagnosticiranje SARS-CoV-2 infekcije, no napredovanjem, COVID-19 može zahvatiti donje dijelove dišnog sustava (npr. pneumonija) i u tim slučajevima SARS-CoV-2 može, ali i ne mora biti pozitivan u gornjim dišnim putovima. U ovakvim slučajevima moguće je prikupiti uzorke iz donjeg dišnog sustava kao što je bronhoalveolarni lavat (BAL) i zatim se uzorak iz lavata analizira RT-PCR metodom, ali dobivanje bronhoalveolarnog lavata nije uvijek moguće.<sup>45</sup> Stoga uz navedene laboratorijske pokazatelje kao dodatna pomoć u dijagnosticiranju COVID-19 kao i njegovih komplikacija nam mogu poslužiti radiološke slikovne metode. Dijagnostičke slikovne metode su: radiogram prsnog koša, kompjutorizirana tomografija (CT), ultrazvuk, magnetska rezonancija (MR) i pozitronska emisijska tomografija (PET/CT).<sup>46,47</sup> Od navedenih metoda za dijagnozu i procjenu zahvaćenosti plućnog parenhima se najčešće koristi CT.<sup>48</sup> Radiomorfološke karakteristike vidljivih promjena u plućima patognomonične za COVID-19 pneumoniju su uzorci mliječnog stakla s ili bez konsolidacija bilateralno i periferno.<sup>49</sup> Predložen je sustav za klasifikaciju stadija bolesti ovisno o značajkama CT-a pluća osoba oboljelih od COVID-19. Prvi stadij karakteriziran je pojavom mliječnog stakla i pojavljuje se od nultog do četvrtog dana bolesti. Drugi stadij karakterizira ludo popločanje (engl. *crazy-paving*) od petog do osmog dana bolesti. Treći stadij čine konsolidacije od devetog do trinaestog dana. Četvrti stadij je postepena rezolucija promjena najčešće počevši od četrnaestog dana pa nadalje.<sup>50,51</sup> Ultrazvuk pluća također je korisna dijagnostička metoda u procjeni pacijenata oboljelih od COVID-19. Pacijenti s blagim do umjerenim respiratornim simptomima na ultrazvuku pokazuju pleuralno zadebljanje i

klizanje, B-linije, preskačuće lezije i mala područja konsolidacija po tipu takozvanog „patchy“ uzorka s time da su stražnja plućna polja najčešće zahvaćena ovim navedenim promjenama. Progresija B-linija s pojačanom konsolidacijom na ultrazvuku govori u prilog pogoršavanja kliničke slike COVID-19 i moguće potrebe za intenzivnijom respiratornom potporom.<sup>52,53</sup>



**Slika 1.** COVID-19 pneumonija – radiogram srca i pluća



**Slika 2.** COVID-19 pneumonija – CT toraksa



## 2. KOPB I COVID-19

### 2.1. UVOD

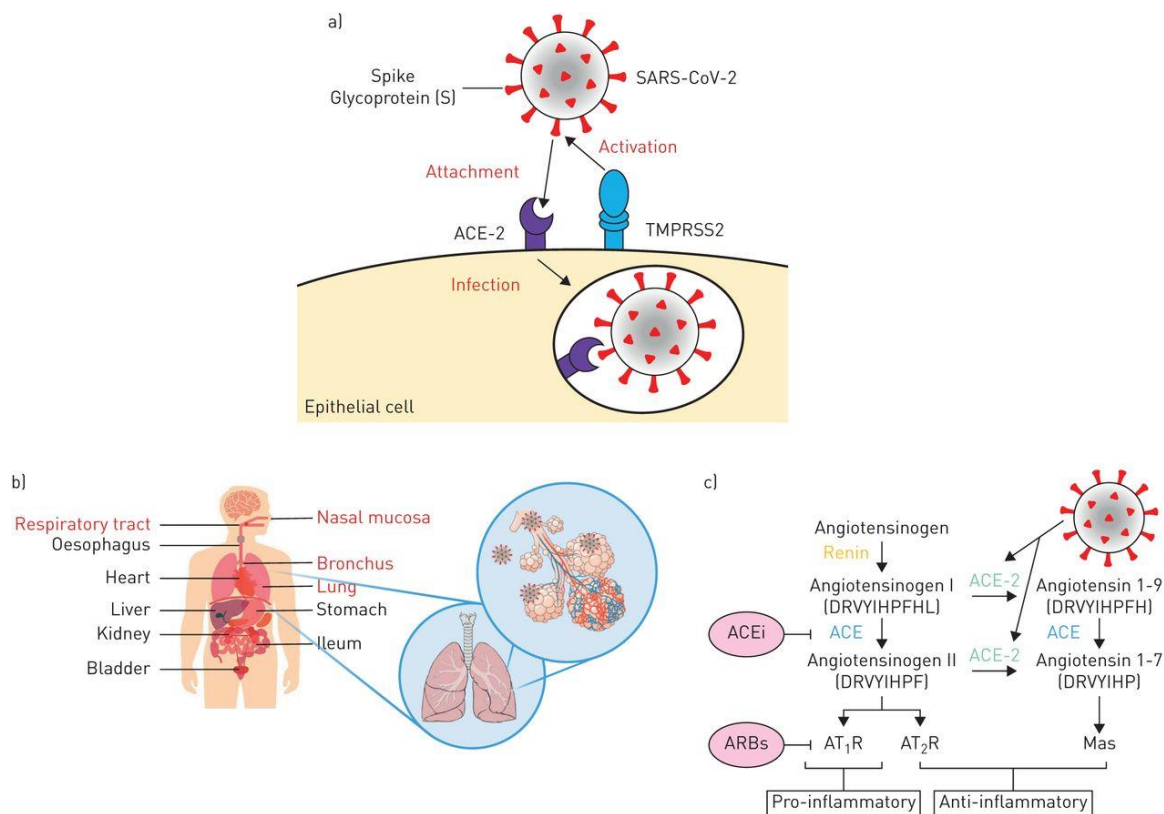
Kronična opstruktivna bolest pluća (KOPB) najčešće se javlja u starijih osoba uslijed dugotrajnog udisanja štetnih čestica, najčešće duhanskog dima. U podlozi ovog patološkog entiteta nalazimo upalu i remodeliranje donjih dišnih putova s varijabilnim razaranjem alveola.<sup>54</sup> Pacijentima s KOPB-om zabrinutost od zaraze SARS-CoV-2 uzročnikom kao i razvoj COVID-19 sa svim svojim komplikacijama i posljedicama te ukupni učinak pandemije predstavlja značajan dodatni stresni čimbenik na samu kroničnu bolest. COVID-19 pandemija dovela je do otežanog liječenja i dijagnosticiranja KOPB-a u odnosu na prijašnje godine što je posljedica smanjenog broja konzultacija s liječnicima uživo, teškoća s izvođenjem spirometrije i ograničenja u provođenju plućne rehabilitacije kao i programa zbrinjavanja pacijenata s KOPB-om kod kuće.<sup>55</sup>

### 2.2. RIZIK ZA INFEKCIJU SA SARS-COV-2

Protein šiljak uzročnika SARS-CoV-2 (engl. *spike protein*) veže se na ACE2 (angiotenzin konvertirajući enzim 2) u stanicama domaćina prilikom virusnog vezivanja, a sam ulazak virusa je dodatno potpomognut transmembranskom serinskom proteazom 2 (TMPRSS2).<sup>56</sup> Različitosti u izražavanju ACE2 i TMPRSS2 može određivati sklonost infekciji kao i težinu bolesti u pojedinca. Izražaj ACE2 mRNA u osoba oboljelih od KOPB-a je povećan,<sup>57-59</sup> a taj izražaj je još i veći u osoba s KOPB-om koji pritom imaju visoki indeks tjelesne mase (ITM) i učestale egzacerbacije.<sup>60,61</sup> Pretpostavlja se da bi inhalacijski kortikosteroidi (IKS) mogli utjecati na izražaj ACE2 mRNA.<sup>57,62-64</sup> Postoji dokaz da u osoba oboljelih od KOPB-a imunološki protuvirusni odgovor, specifično interferoni, je oslabljen. Tijekom eksperimentalnih istraživanja u osoba koje su istovremeno bolovale od KOPB-a i infekcije rinovirusom u uzorcima bronhoalveolarnog lavata je dokazano smanjenje interferona  $\alpha$ ,  $\lambda$  i najznačajnije  $\beta$  u odnosu na

kontrolne skupine. Također, limfopenija i disfunkcija T limfocita se pokazala prediktorom lošijeg kliničkog ishoda COVID-19. Limfociti T u osoba oboljelih od KOPB-a pokazuju pojačan izražaj PD-1 proteina koji je indirektni pokazatelj stanične iscrpljenosti te je također smanjen stupanj izraženosti T staničnih receptora u usporedbi sa zdravim pojedincima. Ovi patofiziološki mehanizmi rezultiraju oslabljenom aktivacijom T staničnih receptora pa time i slabijim stvaranjem proupalnih citokina te oslabljenom degranulacijom T limfocita što je moguće objašnjenje za suboptimalnu reakciju imunološkog sustava na COVID-19 infekciju u osoba oboljelih od KOPB-a.<sup>54</sup> Trenutno se i dalje ne zna sa sigurnošću ima li KOPB učinak na to da su oboljele osobe sklonije infekciji sa SARS-CoV-2. Na početku se mislilo da KOPB i pušenje imaju zaštitni učinak protiv SARS-CoV-2 infekcije što je utemeljeno na činjenici da je prevalencija onih koji su bolovali od KOPB-a i drugih bolesti povezanih s pušenjem među ukupno oboljelima od COVID-19 niža od očekivane.<sup>65-67</sup> Ipak, ispostavilo se da su se osobe s KOPB-om i drugim bolestima koje povezujemo s pušenjem manje izlagale potencijalnim izvorima infekcije te su više koristile zaštitne maske od ostalih.<sup>54</sup> Sustavni pregled literature koji je uključio samo studije visoko kvalitetnih podataka iz cijelog svijeta pokazao je da su osobe oboljele od KOPB-a u malo većem riziku za moguću hospitalizaciju pri zarazi SARS-CoV-2 (aOR 1.45; 95% CI 1.30-1.61). Također je pokazano da osobe oboljele od KOPB-a imaju nešto veći rizik za prijam u jedinice intenzivnog liječenja (aOR 1.28; 95% CI 1.08-1.51.) i veći mortalitet (aOR 1.41; 95% CI 1.37-1.65).<sup>68</sup> U pacijenata s KOPB-om smanjena plućna funkcija, visoki CAT score, pothranjenost, depresija i prethodna hospitalizacija zbog liječenja KOPB-a čimbenici su koji bi mogli predvidjeti teški oblik COVID-19.<sup>69</sup> Puno čimbenika je bilo predloženo kako bi se objasnio povećan rizik za lošiji ishod COVID-19 u KOPB bolesnika kao što su: slabo pridržavanje terapije, teškoće pri samostalnom liječenju bolesti u doba pandemije, ograničen pristup zdravstvenoj skrbi i smanjena plućna rezerva.<sup>70,71</sup> Trenutno postoje dokazi da dolazi do smanjenja broja hospitaliziranih osoba oboljelih od KOPB-a, ali razlozi ostaju nejasni.<sup>72-75</sup> U slučaju ako se pacijenti pojave sa simptomima egzacerbacije trebali bi se obrađivati na isti način kao i prije pandemije i hospitalizirati ako je to potrebno. U multivarijantnim analizama pokazalo se da od prije postojeći KOPB ne povećava rizik za razvoj dugotrajnih posljedica COVID-19.<sup>76,77</sup> Trenutno nema potvrđenih studija koje su procijenile učinke pušenja na rizik od infekcije SARS-CoV-2, ali postoje studije koje sugeriraju da je pušenje povezano s težim oblicima bolesti i većim rizikom od smrti u hospitaliziranih pacijenata

s COVID-19.<sup>78,79</sup> Ukupno gledajući, s trenutnim podatcima osobe oboljele od KOPB-a nemaju povećan rizik za infekciju sa SARS-CoV-2, ali to može biti i rezultat zaštitnih epidemioloških mjera koje su provedene tijekom pandemije.

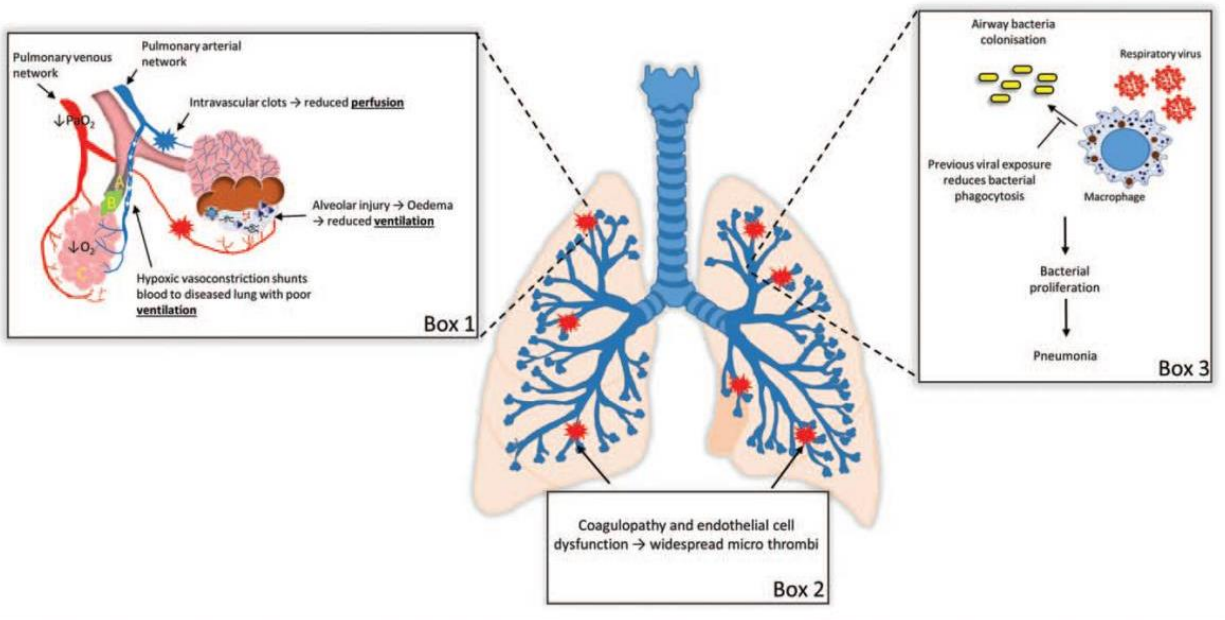


**Slika 3.** Shematski prikaz: a) Većanje severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) na angiotenzin konvertirajući enzim 2 (ACE-2) receptor nakon čega dolazi do aktivacije proteina šiljaka (eng. spike proteins) uz pomoć transmembranske serinske proteaze 2 (TMPRSS2) što dovodi do endocitoze i infekcije. b) Ljudski organi koji, po Zou i suradnicima<sup>80</sup>, imaju izražen ACE-2 receptor, s crvenom bojom je naglašen dišni sustav. c) Renin-angiotenzinski sustav (RAS) i predloženi mehanizam djelovanja SARS-CoV-2. *Preuzeto iz: Janice M. Leung, et al.*<sup>65</sup>

### 2.3. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI LOŠIJIH ISHODA COVID-19 U OSOBA S KOPB-OM

Hipoksemija u sklopu COVID-19 proizlazi iz široko rasprostranjene intravaskularne plućne tromboze i alveolarnog edema što uzrokuje smanjenu ventilaciju i perfuziju plućnih kapilara. Ovakav ventilacijsko-perfuzijski nesklad uzrokuje hipoksičnu vazokonstrikciju plućnih krvnih žila ograničavajući protok krvi u područja pluća u kojima je poremećena izmjena plinova što rezultira intrapulmonalnim skretanjem, tzv. „shunting“, krvi u druge dijelove pluća. Dodatno, pacijenti s KOPB-om imaju kompromitiranu ventilaciju jer je to bolest koja zahvaća male dišne putove i alveole te je stoga smanjena funkcionalna plućna rezerva koja je potrebna za svladavanje intrapulmonalnog skretanja krvi dovodeći do preusmjerenja krvi u područja pluća u kojima je oštećena izmjena plinova zbog samog KOPB-a.

Navedena hipoksična plućna vazokonstrikcija dovodi do agregacije trombocita i mogućeg formiranja tromba. Treba imati na umu da već uslijed samog KOPB-a postoji veća vjerojatnost za pojavom plućnih intravaskularnih tromba uslijed smanjene ventilacije pojedinih plućnih regija i posljedičnog nastanka plućne vazokonstrikcije te da se ta vjerojatnost još dodatno povećava ako se razvije COVID-19. Plućna tromboembolija, karakteristična za teške oblike COVID-19, nastaje uslijed stvaranja ugrušaka u malim plućnim krvnim žilama zbog pojačane sklonosti koagulaciji i oštećenja endotelih stanica plućnih kapilara. Isto tako i sam KOPB ima sklonost prokoagulacijskim mehanizmima te disfunkciji endotelih stanica što u kombinaciji s COVID-19 može rezultirati zbrojivim učinkom na stvaranje ugrušaka.<sup>54</sup>



**Slika 4.** Lošiji klinički ishodi kod COVID-19 u pacijenata s KOPB-om. *Preuzeto iz: Singh D, et al.*<sup>54</sup>

## 2.4. PRETRAGE

### 2.4.1. TESTIRANJE NA SARS-COV-2 INFEKCIJU

Osobe koje boluju od KOPB-a koje se prezentiraju čak i s blagim respiratornim simptomima, vrućicom ili ikojim drugim simptomom koji govori u prilog SARS-CoV-2 infekciji trebale bi se testirati. Zabilježeni su lažno negativni RT-PCR testovi na SARS-CoV-2 kod pacijenata kod kojih je postojao dokaz COVID-19 na CT-u pluća te kod tih pacijenata daljnji ponavljani testovi su na kraju postali pozitivni.<sup>81</sup> Pozitivan nalaz SARS-CoV-2 infekcije u oboljelih od KOPB-a ne isključuje moguću koinfekciju s još nekim drugim respiratornim uzročnikom.<sup>82</sup> Kod nekih pacijenata se može dogoditi reaktivacija dugotrajno nosećeg virusa ili može doći do ponovne

infekcije SARS-CoV-2 uzročnikom kao posljedica raznih komorbiditeta ili djelovanja lijekova koji oslabe imunosti sustav.<sup>83</sup> U tim slučajevima potrebno je ponavljano testiranje.<sup>84</sup>

#### 2.4.2. SPIROMetriJA I TESTOVI PLUĆNE FUNKCIJE

Izvođenje spirometrije i testiranja plućne funkcije može uzrokovati širenje SARS-CoV-2 uzročnika kao posljedica kašljanja i stvaranja respiratornih kapljica tijekom izvođenja. U razdoblju visoke prevalencije COVID-19 u pojedinim zajednicama spirometrija bi trebala biti ograničena na pacijente koji iziskuju hitno ili nužno testiranje zbog postavljanja dijagnoze KOPB-a ili za procjenu plućne funkcije zbog intervencijskih postupaka ili operacija. Preporuke govore da kad god je to moguće da pacijenti imaju napravljen RT-PCR test za SARS-CoV-2 prije izvođenja pretrage.<sup>85,86</sup> Ukoliko je test pozitivan potrebno je odgoditi pretragu dok ne postane negativan. Kada uobičajena spirometrija nije dostupna, kućno mjerenje vršnog ekspiratornog protoka zraka (PEF eng. *peak expiratory flow*) zajedno s valjanim upitnicima za pacijente se mogu koristiti kao dokaz ili isključenje mogućeg KOPB-a.<sup>87-90</sup> Iako treba imati na umu da PEF ne korelira dobro s rezultatima spirometrije, ima nisku specifičnost i ne može razlikovati opstruktivne od restriktivnih respiratornih abnormalnosti.<sup>91-94</sup>

#### 2.4.3. BRONHOSKOPIJA

U pojedinim osoba oboljelih od KOPB-a potrebno je izvesti bronhoskopiju bilo u dijagnostičke ili terapijske svrhe. Elektivne bronhoskopije bi se trebale odgađati sve dok pacijenti nemaju negativan RT-PCR nalaz. U hitnim situacijama kada je potrebna bronhoskopija, kada nemamo podatke o stanju infekcije, postupa se kao da je osoba pozitivna. Koristi se, ako je na raspolaganju, jednokratni bronhoskop i osoblje bi trebalo nositi zaštitne maske.<sup>95,96</sup>

#### 2.4.4. RADIOLOŠKA DIJAGNOSTIKA

Radiološke slikovne metode su nisko osjetljive u blagim ili ranim stadijima COVID-19 i ne koriste se kao uobičajene metode probira u asimptomatskih pojedinaca.<sup>97</sup> Radiološke slikovne metode prsnog koša indicirane su u pacijenata s KOPB-om s umjerenim do teškim simptomima COVID-19 i za one čije se respiratorno stanje pogoršava.<sup>98</sup> COVID-19 pneumonija uglavnom je obostrana.<sup>99</sup> Slikovne metode su korisne za moguće isključivanje ili potvrđivanje diferencijalnih dijagnoza (npr. lobarne pneumonije, pneumotoraksa ili pleuralnog izljeva). „Point-of-care“ ultrazvuk također može biti koristan u otkrivanju plućnih manifestacija COVID-19.<sup>100</sup> Kompjutorizirana tomografija može prikazati pneumoniju u asimptomatskih pojedinaca koji imaju lažno negativan RT-PCR test.<sup>101</sup> Osobe oboljele od KOPB-a i COVID-19 na CT-u imaju povećanu prevalenciju zamućenja tipa mliječnog stakla, lokalnih zakrpastih (eng. patchy) zasjenjenja i intersticijskih abnormalnosti u odnosu na osobe s COVID-19 bez KOPB-a.<sup>102</sup> Dostupnost CT-a može biti ograničena bilo zbog epidemioloških mjera ili nedovoljnog broja uređaja, u tim slučajevima radiogram prsnog koša je zamjenska dijagnostička metoda osim ako ne dođe do pogoršanja respiratornog stanja i/ili simptoma.<sup>103</sup> Uz SARS-CoV-2 infekciju primjećen je porast broja duboke venske tromboze i plućne embolije, ukoliko se sumnja na plućnu emboliju potrebno je napraviti CT plućnu angiografiju.<sup>6,104–108</sup>

#### 2.5. ZAŠTITNE MJERE ZA PACIJENTE S KOPB-OM

Osobe oboljele od KOPB-a trebale bi pratiti i pridržavati se osnovnih epidemioloških mjera (socijalna distanca i pranje ruku) sa svrhom prevencije SARS-CoV-2 infekcije što je i dokazano da navedene mjere smanjuje učestalost COVID-19.<sup>109</sup> U razdobljima visoke prevalencije COVID-19 nošenje zaštitne maske ili nekog pokrivala lica smanjuje rizik širenja infekcije.<sup>110</sup> Točna učinkovitost zaštitnih maski (kirurških i N95) u zaštiti pacijenata od infekcije ostala je nejasna, ali učinkovite su bile u prevenciji gripe i bolesti s respiratornim simptomima nalik na gripu.<sup>111</sup> Nošenje usko prijanjajuće N95 maske stvara dodatni otpor pri udisajima. Frekvencija disanja, zasićenost periferne krvi kisikom i razina izdahnutog CO<sub>2</sub> su značajno pogoršane kod

osoba s KOPB-om koje su nosile N95 masku 10 minuta u mirovanju i zatim hodale 6 minuta.<sup>112</sup> Analizirajući kirurške maske, čini se da one ne utječu na ventilaciju pacijenata čak ni kod onih s teškom opstrukcijom dišnih putova.<sup>113</sup> Nije dokazano ni za kirurške maske ni za pokrivala lica od tkanine da imaju negativan utjecaj na ventilaciju čak ni pri fizičkoj aktivnosti.<sup>114</sup> U nekim zemljama uvedene su iznimke kada osobe ne moraju nositi zaštitne maske, a to su osobe koje osjećaju zaduhu ili koje ne podnose nošenje zaštitne maske, ali treba imati na umu da kada god je to moguće osobe s KOPB-om bi trebale nositi zaštitne maske bilo da su pravo prijanjajuće zaštitne maske za lice ili neki oblici labavijih pokrivala lica.<sup>115</sup> Cijepivo protiv SARS-CoV-2 uzročnika je visoko učinkovito u sprječavanju infekcija koje iziskuju hospitalizaciju i prijame u jedinice intenzivnog liječenja pogotovo kod osoba oboljelih od kroničnih respiratornih bolesti kao što je KOPB.<sup>116</sup> Osobe oboljele od KOPB-a bi trebale biti redovito procijepljene u skladu s nacionalnim preporukama.<sup>84</sup>

## 2.6. RAZLIKOVANJE COVID-19 INFEKCIJE OD SVAKODNEVNIH SIMPTOMA KOPB-A

Razlikovanje simptoma COVID-19 od uobičajenih simptoma KOPB-a može biti izazovno. Kašalj i zaduha se pojavljuju u preko 60% slučajeva pacijenata s COVID-19, ali su obično najčešće udruženi s vrućicom, a zatim i umorom, konfuzijom, proljevom, mučninom, povraćanjem, bolovima u mišićima, anosmijom, disgeuzijom i glavoboljom.<sup>117</sup> Kod COVID-19 simptomi mogu biti u početku blagi, ali može doći do naglog pogoršanja plućne funkcije. Prodromalno razdoblje COVID-19 u kojem dominiraju blaži simptomi su pogotvo problematični u osoba s podležećim KOPB-om kod kojih je moguća već smanjena funkcionalna plućna rezerva. Nedovoljno prepoznavanje prodromalnih simptoma COVID-19 može odgađati postavljanje dijagnoze.<sup>118</sup> Sumnju na COVID-19 treba postaviti kod osoba s KOPB-om koje se prezentiraju sa simptomima egzacerbacije, pogotovo ako se pojavi vrućica, poremećen osjet okusa ili mirisa te poremećaji gastrointestinalnog sustava.<sup>84</sup>



## 2.7. FARMAKOLOŠKA TERAPIJA ODRŽAVANJA KOPB-A TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

Korištenje inhalacijskih i sistemskih kortikosteroida je kontroverzno u prevenciji i liječenju KOPB-a tijekom COVID-19 pandemije. Općenito gledajući, inhalacijski kortikosteroidi imaju zaštitni učinak protiv egzacerbacija KOPB-a u pacijenata koji su već imali egzacerbacije prije u životu.<sup>84</sup> S druge strane, treba imati na umu da korištenje IKS-a povećava rizik za nastanak pneumonije u nekih pojedinaca jer djeluju immunosupresivno. U laboratorijskim istraživanjima se pokazalo da kortikosteroidi smanjuju sintezu protuvirusnih interferona (tip I i III), povećavaju umnažanje rinovirusa i virusa gripe.<sup>119–121</sup> Za razliku od toga, drugi podaci pokazuju da kortikosteroidi i dugo djelujući bronhodilatatori mogu smanjiti umnažanje koronavirusa, uključujući i SARS-CoV-2.<sup>122</sup> Ovi laboratorijski pokusi sugeriraju mogući zaštitni učinak IKS-a protiv SARS-CoV-2 uzročnika, ali treba ih još dokazati kliničkim pokusima. Sustavnim pregledom literature nije pronađeno nikakvih kliničkih studija koje ukazuju na zabrinutost pri korištenju IKS-a u osoba s KOPB-om koje su bile zaražene bilo kojim koronavirusom (COVID-19, SARS i MERS).<sup>123</sup> Nešto novije studije su pokazale da korištenje IKS-u osoba s KOPB-om nema zaštitni učinak i da čak povećava mogućnost za razvoj COVID-19, no ispostavilo se da rezultati ovog pokusa nisu bili objektivni zbog postojanja čimbenika zabune u vezi indikacija za korištenje IKS-a.<sup>124,125</sup> Sustavni pregled novijih studija nije pokazao postojanje nikakvih dokaza da je korištenje IKS-a povezano s lošijim ishodima, no opet rezultati se ne mogu uzeti sa potpunom sigurnošću jer je isto zabilježeno postojanje sličnih čimbenika zabune kao i u prethodnom istraživanju kao i manjak bilježenja komorbiditeta od kojih su pacijenti bolovali te je bio mali uzorak.<sup>68,126</sup> Trenutno nema potpuno jasnih podataka koji govore u prilog koji bi oblik farmakološkog liječenja KOPB-a zamijenio postojeći ni podataka koji govore u prilog da postojeće liječenje povećava rizik od razvoja COVID-19. Slično navedenom, nema podataka koji sugeriraju da dugo ili kratko djelujući bronhodilatatori, rofumilast ili makrolidi u osoba s KOPB-om imaju ikakav učinak na ishode ili rizik od SARS-CoV-2 infekcije. Korištenjem nebulizatora je pojačano stvaranje respiratornih kapljica i veća je vjerojatnost prenošenja bolesti. Iako većina aerosola koja se emitira dolazi iz samog uređaja, postoji mogućnost da kontaminirani aerosol i kapljice koje su stvorene kašljanjem prilikom korištenja nebulizatora se rasprše u okolinu.<sup>127,128</sup> Dokazano je da SARS-CoV-2 može preživjeti u aerosolu do 3 sata i da se može tako zaraziti

zdravstveno osoblje.<sup>129,130</sup> Rizici širenja infekcije SARS-CoV-2 virusom pri korištenju nebulizatora mogu se umanjiti tako da bolesnici koriste nebulizatore kod kuće bez prisutnosti drugih ljudi i da ih koriste uz otvoren prozor ili u prostorijama u kojima je povećan protok zraka. Kada god je to moguće umjesto nebulizatora za primjenu lijekova u obliku aerosola kod osoba oboljelih od COVID-19 treba koristiti inhalere s odmjernom dozom pod tlakom (eng. pMDI), inhaler suhog praha (eng. DPI) i inhaler fine maglice (eng. SMI).<sup>131</sup> Nebulizatori su ponekad potrebni u kritično bolesnih pacijenata s COVID-19 na mehaničkoj ventilaciji. Kod ovakvih slučajeva nužno je koristiti nebulizator s mrežicom kojim možemo davati lijekove u obliku aerosola bez otvaranja sustava nebulizatora.<sup>132</sup>

## 2.8. NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE KOPB-A TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

Tijekom pandemije COVID-19 osobe oboljele od KOPB-a bi trebale nastaviti sa svojom nefarmakološom terapijom.<sup>133</sup> Oboljeli bi se trebali jednom godišnje cijepiti protiv gripe.<sup>134</sup> Veliki broj plućnih rehabilitacijskih programa je prekinuto tijekom pandemije zbog epidemioloških mjera. Pacijente bi trebalo poticati da ostanu prikladno fizički aktivni i da provode rehabilitacijske programe kod kuće kada je broj slučajeva COVID-19 jako velik u lokalnoj zajednici. Iako su takvi oblici plućne rehabilitacije manje učinkoviti od uobičajenih, bolja su alternativa nego ne provođenje uopće.<sup>84</sup>

## 2.9. LIJEČENJE COVID-19 U PACIJENATA S KOPB-OM

Randomiziranim kliničkim pokusima ispitivalo se djelovanje protuvirusnih i protuupalnih lijekova. Neki od tih pokusa su pokazali pozitivne rezultate kao što je bilo liječenje sistemskim kortikosteroidima hospitaliziranih bolesnika s teškim oblikom COVID-19.<sup>135</sup> Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) objavila je smjernice za liječenje COVID-19 u kojima su navedeni lijekovi: protuvirusni lijekovi, kortikosteroidi, blokatori interleukinskih 6 receptora i baricitinib.<sup>136</sup> Detaljniji podaci o učinkovitosti pojedinih podskupina ovih skupina lijekova u

liječenju bolesnika s KOPB-om nisu poznati. Iz tog razloga preporučeno je da se pacijenti s KOPB-om oboljeli od COVID-19 liječe jednako kao i drugi pacijenti oboljeli od COVID-19.

## 2.10. EGZACERBACIJE KOPB-A

Prevenција i liječenje egzacerbacija KOPB-a čine važnu stavku u cjelokupnom liječenju KOPB-a.<sup>84</sup> COVID-19 pandemija je uzrokovala specifične prepreke u prevenciji i liječenju egzacerbacija. Od spomenutih prepreka najznačajnije su: ograničen pristup liječenju zbog većinskog liječenja pacijenata s COVID-19 bez KOPB-a, poremećaji u svjetskim dobavnim lancima lijekova i nemogućnost kupovanja lijekova zbog ekonomske krize.<sup>71</sup> Kako su tijekom najvećeg lockdowna brojne tvornice zatvarane, došlo je do znatnog smanjenja štetnih ispušnih plinova te se kvaliteta zraka značajno poboljšala.<sup>137</sup> Ovo bi mogao biti djelomičan razlog zašto je došlo do smanjenja broja hospitalizacija pacijenata s KOPB-om tijekom COVID-19 pandemije.<sup>73,74,138</sup> Koronavirusi spadaju u respiratorne viruse koji mogu potencijalno uzrokovati egzacerbaciju KOPB-a.<sup>139</sup> Bilo koji pacijent s KOPB-om koji razvije SARS-CoV-2 infekciju s prisutnim respiratornim simptomima koji iziskuju promijenu terapije održavanja po definiciji spada u egzacerbacije KOPB-a.<sup>84</sup> Razlikovanje simptoma uobičajene KOPB egzacerbacije od COVID-19 infekcije može biti jako komplicirano jer se većina simptoma preklapa. Vrućica, gubitak apetita, bolovi u mišićima i gastrointestinalni simptomi su puno češći u COVID-19 dok je stvaranje velikog volumena iskašljaja tipičnije za egzacerbaciju KOPB.<sup>6,140</sup> Ako postoji sumnja na COVID-19 infekciju treba napraviti RT-PCR testiranje. Ako je test na SARS-CoV-2 pozitivan provodi se liječenje neovisno o prisutnosti KOPB-a. Zabilježeno je da pacijenti s KOPB-om koji razviju COVID-19 imaju intenzivniju zaduhu, umor i proljev nego oni bez KOPB-a.<sup>102</sup>

### 2.10.1. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI

Postoji povećan oprez pri davanju sistemskih kortikosteroida u pacijenata s COVID-19.<sup>141,142</sup> Opservacijske studije u pacijenata sa SARS-om i MERS-om su pokazale da nema povezanosti između davanja sistemskih kortikosteroida (čak ni u visokoj dozi) i boljeg preživljenja, ali sugeriraju na pojavu nuspojava kao što su osteonekroza i smanjeni klirens virusa.<sup>143–146</sup> Na početku pandemije SZO se protivila korištenju sistemskih kortikosteroida u COVID-19 infekciji osim pri dvjema indikacijama: akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) i egzacerbacije KOPB-a.<sup>147</sup> Velika randomizirana studija na hospitaliziranim pacijentima s COVID-19 je pokazala da liječenje deksametazonom 6 mg/dan kroz 10 dana je smanjilo mortalitet u pacijenata koji su bili ili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili samo na oksigenoterapiji.<sup>135</sup> Jedna mala promatračka studija također je pokazala da liječenje metilprednizolonom je uzrokovalo poboljšano preživljenje u pacijenata s ARDS-om.<sup>148</sup> Daljnje studije su pokazale da liječenje sistemskim kortikosteroidima kroz 28 dana smanjuje mortalitet u pacijenata s COVID-19 pneumonijom, pogotovo u onih koji nisu na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji ili na potpornoj terapiji vazopresorima.<sup>149</sup> Ukupno gledajući, sistemski kortikosteroidi bi se trebali koristiti u liječenju egzacerbacije KOPB-a neovisno o tome postoje li ili ne dokazi koji govore u prilog SARS-CoV-2 infekciji zato što nema dokaza da ovaj pristup liječenju modificira sklonost SARS-CoV-2 infekciji niti da pogoršava ishode same bolesti.<sup>84</sup>

### 2.10.2. ANTIBIOTICI

Liječenje antibioticima egzacerbacije KOPB-a je indicirano ako pacijent ima barem dva od tri značajna simptoma KOPB-a (pogoršanje zaduhe, povećanje volumena iskašljaja i pojava gnojnog iskašljaja) s tim da mora uvijek biti prisutan gnojan iskašljaj ili ako je pacijentu potrebna mehanička ventilacija.<sup>84</sup> Bakterijske koinfekcije nisu učestale s COVID-19, no treba imati na umu da što je teža klinička slika COVID-19 to je veća vjerojatnost za koinfekciju.<sup>150</sup> Dijagnosticiranje koinfekcija u COVID-19 pacijenata je otežano, pogotovo u kritično bolesnih pacijenata zato što prezentacija bolesti, biokemijski pokazatelji i slikovne metode najčešće nisu

od koristi. U praksi, većini hospitaliziranih pacijenata s COVID-19, pogotovo s teškom kliničkom slikom propiše se empirijska antibiotska terapija.<sup>140</sup> Trenutne smjernice SZO-a preporučuju antibiotike širokog spektra u teškoj kliničkoj slici COVID-19 uz navođenje lokalnim ili nacionalnim smjernicama i u blažim oblicima COVID-19 gdje postoji klinička sumnja na bakterijsku infekciju.<sup>147</sup> Pošto ne postoje specifične studije vezane samo uz bolesnike s KOPB-om, primjenjuju se općenite smjernice. Dakle, antibiotici bi se trebali koristiti u egzacerbacijama KOPB-a u skladu sa smjernicama neovisno o tome postoje li dokazi o SARS-CoV-2 infekciji ili ne.<sup>84</sup>

## 2.11. PLUĆNE I IZVANPLUĆNE KOMPLIKACIJE

ARDS se može pojaviti u sklopu COVID-19 i može se smatrati teškom plućnom komplikacijom s virusnim žarištima na pojedinim dijelovima pluća u kojima je prisutno neprekidno aktivno oštećivanje što pridonosi trajnom i privremenom heterogenom ozljeđivanju pluća.<sup>151,152</sup> Iako COVID-19 najviše zahvaća dišni sustav, izvanplućne komplikacije su česte i pridonose morbiditetu, onesposobljenosti i mortalitetu.<sup>17,153</sup> Mogu se pojaviti bubrežne, srčane, neurološke, kožne, jetrene i gastrointestinalne komplikacije.<sup>154</sup> Ipak i dalje je nejasno nastaju li ove komplikacije izravno djelovanjem SARS-CoV-2 infekcijom ili neizravno fenomenom koji uključuje neprikladne ili pretjerane imunološke reakcije, angiopatiju, liječenje ili ishemijsko oštećenje zbog poremećenih respiratornih funkcija. Istovremeni respiratorni komorbiditeti kao što je KOPB mogu pogoršati ove procese. Uspoređujući broj virusnih čestica, niže razine SARS-CoV-2 su pronađene u bubrezima, jetri, srcu i mozgu u odnosu na pluća gdje je najveći što ukazuje na to da su ti organi najvjerojatnije sekundarno zahvaćeni bolešću.<sup>155</sup>

### 2.11.1. ANTIKOAGULACIJSKA TERAPIJA

COVID-19 se smatra hiperkoagulabilnim stanjem.<sup>104</sup> Učestalost venske tromboembolije je i u pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja i na odjelima od dva do četiri puta viša nego što je očekivano unatoč antikoagulantnoj profilaksi nisko molekularnim heparinima ili nefrakcioniranim heparinom.<sup>156</sup> Osobe oboljele od KOPB-a imaju povišen rizik za vensku tromboemboliju pa ako razviju COVID-19 i hospitalizirane su trebale bi svakako dobiti antikoagulantnu profilaksu.<sup>157,158</sup> Kao odgovor na visoku učestalost venske tromboembolije unatoč davanju profilakse veliki broj protokola se prebacio na davanje nisko molekularnog heparina dva puta dnevno umjesto prije jednom dnevno ili čak davanje nisko molekularnog heparina u punoj terapijskoj dozi kao strategija za profilaksu.<sup>159</sup> Općenito se preferiraju niskomolekularni heparini jer smanjuju izloženost osoblja u odnosu na nefrakcionirani heparin.<sup>84</sup>

### 2.12. VENTILACIJSKA POTPORA ZA PACIJENTE S KOPB-OM KOJI RAZVIJU COVID-19 PNEUMONIJU

Učestalost hipoksemičnog respiratornog zatajenja u pacijenata s COVID-19 je bio oko 19% na početku pandemije.<sup>38</sup> Ventilacijska potpora se koristi u do 20% pacijenata koji razviju tešku hipoksemiju zbog COVID-19 i otprilike 5% pacijenata iziskuju njegu u jedinicama intenzivnog liječenja uz naprednu ventilacijsku potporu.<sup>160,161</sup> Od uvođenja cijepljenja broj prijama u jedinice intenzivnog liječenja se smanjio.<sup>162</sup> Unatoč cijepljenju, neki pacijenti i dalje trebaju ventilacijsku potporu i ti pojedinci i dalje imaju visoki mortalitet.<sup>163–165</sup> KOPB se pokazao kao čimbenik rizika za respiratorno zatajenje i prijem u jedinice intenzivnog liječenja u nekim, ali ne u svim studijama.<sup>166,167</sup> Nekoliko studija je pokazalo da terapija visokim protokom kisika (HFNC eng. *high-flow nasal cannula*) značajno smanjuje potrebu za daljnjom endotrahealnom intubacijom i invazivnom mehaničkom ventilacijom, ali s varijabilnim učinkom na mortalitet.<sup>168,169</sup> Terapija visokim protokom kisika (eng. HFNC) bi se trebala preferirati u odnosu na neinvazivnu ventilaciju kod akutnog hipoksemičnog respiratornog zatajenja jer je pokazala bolje rezultate.<sup>170–</sup>

<sup>172</sup> Također je preporučeno ležanje potrbuške kod pacijenata koji su budni i nisu intubirani ni

hipoksemični.<sup>173</sup> Neinvazivna ventilacija je uobičajen način ventilacijske podrške za pacijete koji boluju od KOPB-a s akutnim respiratornim zatajenjem.<sup>84</sup> Neinvazivna ventilacija može biti korisna u liječenju hiperkapnijskog respiratornog zatajenja u pacijenata s KOPB-om koji razviju COVID-19 pneumoniju, ali također treba imati na umu da može i pogoršati plućnu ozljedu zbog velike razlike u transpulmonalnim tlakovima i prevelikim volumenima.<sup>174</sup> Pacijenti na neinvazivnoj ventilaciji ili na terapiji HFNC-om bi se trebali pažljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja i potrebe za endotrahealnom intubacijom i korištenjem invazivne mehaničke ventilacije.<sup>175,176</sup> Omjer PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150 mmHg može biti koristan pokazatelj za nedostatni učinak neinvazivne ventilacije i veći rizik od smrtnog ishoda.<sup>177</sup> Indikacije za izvantjelesnu membransku oksigenaciju kod COVID-19 su slične kao i kod drugih uzroka ARDS-a.<sup>178,179</sup> ECMO bi se trebao smatrati kao potpora koja se koristi posljednja nakon što sve druge metode neuspiju postići ciljanu oksigenaciju ili ventilaciju.<sup>180–182</sup>

## 2.13. OPORAVAK

Pacijenti s KOPB-om koji obole od COVID-19 imaju visoku vjerojatnost razviti značajniju pothranjenost i gubitak mišićne mase.<sup>183</sup> U liječenje bi stoga trebalo uključiti prikladnu prehrambenu podršku kao i ranu mobilizaciju pacijenata. Mehanička ventilacija, sedacija i produljen boravak u krevetu mogu dovesti do posttraumatskog stresnog poremećaja te respiratornih, kognitivnih i duševnih poremećaja kao i gubitka kondicije.<sup>184–186</sup> Ovim posljedicama pogotovo su skloniji stariji ljudi koji boluju od KOPB-a.<sup>187,188</sup> Rehabilitacija bi se trebala provoditi kod svih pacijenata s KOPB-om koji obole od COVID-19, pogotovo kod onih koji su imali težu kliničku sliku i onih koji su bili primljeni u jedinice intenzivnog liječenja.<sup>189</sup>

## 2.14. PRAĆENJE PACIJENATA S KOPB-OM KOJI SU RAZVILI COVID-19

Pacijenti koji su razvili kliničku sliku blagog COVID-19 bi se trebali pratiti uobičajenim protokolima korištenima za pacijente s KOPB-om.<sup>84</sup> Pacijenti koji su razvili umjereno tešku kliničku sliku kod koje je bila potrebna hospitalizacija i došlo je do razvoja pneumonije, ali bez respiratornog zatajenja bi se trebali pratiti češće od ostalih pacijenata s KOPB-om s pažnjom na moguću potrebu za terapiju kisikom. Rezidualne promjene na radiogramu prsnog koša ili CT-u ovise o težini kliničke slike COVID-19, najčešće su to zamućenja po tipu mliječnog stakla i fibrotične promjene.<sup>190</sup> Postepeno razrješenje takvih rezidualnih promjena traje dugo od nekoliko mjeseci pa sve do godinu dana.<sup>84</sup>



### 3. ASTMA I COVID-19

#### 3.1. UVOD

Astma je reverzibilna opstruktivna plućna bolest koja varira u intenzitetu i vremenu. Simptomi i znakovi uključuju kašalj, pritisak u prsima, zvučne fenomene poznate kao zviždanje (eng. *wheezing*) i zaduhu.<sup>191</sup> Respiratorni virusi su glavni uzročnici akutnih egzacerbacija astme.<sup>192,193</sup> Relativno nova pandemija uzrokovana SARS-CoV-2 uzročnikom dovela je do razmatranja imaju li pacijenti koji boluju od astme povećani rizik za infekciju i teži oblik kliničke slike COVID-19.<sup>194</sup>

#### 3.2. RIZIK ZA INFEKCIJU SA SARS-COV-2

Na početku pandemije epidemiološka istraživanja su pokazala da je incidencija COVID-19 u osoba s astmom niska i da nema rizika u tih pacijenata za SARS-CoV-2 infekciju. Unatoč tome kako je vrijeme prolazilo neka kasnija istraživanja iz različitih dijelova svijeta (u Europi te sve do Južne Amerike) su ipak pokazala jako raznoliku prevalenciju COVID-19 infekcije u osoba s astmom, od visoke do niske prevalencije u odnosu na opću populaciju.<sup>25,117,127,195–208</sup> Postoji nekoliko objašnjenja zašto postoje varijacije u epidemiološkim istraživanjima. Prvo, u navedenim studijama nije korištena jednaka metoda dijagnosticiranja astme što je moglo uzrokovati ili preučestalo ili prerijetko postavljanje dijagnoze. Iduće objašnjenje je što nisu svi navedeni slučajevi COVID-19 u studijama potvrđeni istom metodom. Moguća je i razlika u sklonosti infekciji od SARS-CoV-2 uzročnika u određenih rasa ili etničkih skupina. Također, razlika u prevalenciji COVID-19 u osoba oboljelih od astme u pojedinim zemljama može biti posljedica izlaganja različitim okolišnim čimbenicima te ne zaboraviti utjecaj socio-ekonomskih čimbenika na zdravlje. I na kraju ne treba zanemariti učinak zaštitnih epidemioloških mjera koje su se primjenjivale/poštivale u različitim zemljama u različito vrijeme. Općenito gledajući, nema

jasnih dokaza koji upućuju da astma samostalno povećava rizik za infekciju od SARS-CoV-2 uzročnika.<sup>194</sup>

### 3.3. RIZIK ZA TEŽU KLINIČKU SLIKU COVID-19

Osobe oboljele od astme, čini se, nemaju povećani rizik za teži oblik bolesti COVID-19 u onih pojedinaca koji imaju dobro kontroliranu astmu.<sup>191</sup> Također, mnogim je studijama zabilježeno da osobe s dobro kontroliranom astmom nemaju povišeni rizik ni za smrtni ishod kod oboljevanja od COVID-19.<sup>35,207</sup> Provedeno je više istraživanja na ovu temu i rezultati su u nekim studijama ispali nejasni. Jedno istraživanje je pokazalo da među hospitaliziranim pacijentima s teškom SARS-CoV-2 pneumonijom pacijenti s astmom nisu preučestalo zastupljeni u odnosu na pacijente s ostalim komorbiditetima za koje se zna da su nezavisni čimbenici rizika za težu kliničku sliku COVID-19.<sup>209</sup> Još jedna studija koja se temeljila na prikupljenim podacima o prevalenciji iz sveukupno 150 različitih studija diljem svijeta nije pokazala jasne dokaze koji bi upućivali na veći rizik od pojave, hospitalizacije, teže kliničke slike ni smrtnosti zbog astme u oboljelih od COVID-19.<sup>210</sup> Dvije studije, iz Južne Koreje i Španjolske, su pokazale da postoji povećana incidencija COVID-19 i povećani rizik za hospitalizaciju u pacijenata s astmom, ali čini se da u tim studijama nisu uzeli u obzir dodatne čimbenike rizika kao što su pretilost, starija životna dob, šećerna bolest i kardiovaskularne bolesti.<sup>211,212</sup>

### 3.4. FENOTIP ASTME I COVID-19

Podvojeni epidemiološki podaci koji ukupno gledajući ipak ukazuju da nema povezanosti između astme i veće učestalosti COVID-19 pobudili su sumnju na to da su možda pojedine vrste astme sklonije razvijanju SARS-CoV-2 infekcije od drugih.<sup>194</sup> Nekoliko studija je pokazalo da osobe s „T2-low astmom“ ili neozinofilnom astmom imaju veći rizik za SARS-CoV-2 infekciju i lošiji ishod bolesti. Do tog zaključka su došli na temelju pozitivne korelacije između povećane genske ekspresije za ACE2 receptor i pojačanog izlučivanja proupalnih citokina kao što su interferon 1 i 2, koji su inače znak virusne infekcije, u osoba s neozinofilnom (nealergijskom) astmom.<sup>213–215</sup> Ipak, veliki broj pacijenata s neozinofilnom (nealergijskom) astmom je starije životne dobi s komorbiditetima kao što su pretilost i šećerna bolest što bi moglo objasniti zašto se kod njih javlja teži oblik COVID-19.<sup>208</sup> Zanimljivi rezultati proizašli su iz jedne studije koja je pokazala da „T2-high“ upala odnosno eozinofilna astma ima povoljan učinak na ukupnu težinu kliničke slike COVID-19. Spominje se da navedena T2 upala smanjuje stvaranje proupalnih citokina kao što su IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  i IL-6 koji imaju važnu ulogu u imunskoj obrambenoj reakciji protiv virusnih čestica, ali da ti isti citokini također imaju veliko značenje u kasnoj fazi teškog oblika COVID-19 koju obilježava pretjerana upala.<sup>216</sup>

### 3.5. DIJAGNOSTIKA

Spirometriju, kad god je to moguće, treba odgoditi kod pacijenata za koje sumnjamo ili znamo da boluju od COVID-19. Ako se spirometrija ili mjerenje PEF-a mora provoditi kod osoba oboljelih ili sa sumnjom na COVID-19 potrebno je poštivati protokol za sprječavanje širenja infekcije. Korištenjem raznih filtera tijekom spirometrije se smanjuje rizik od širenja SARS-CoV-2 uzročnika. Često se pacijenti znaju zakašljati nakon izvođenja spirometrije, stoga je potrebno uputiti pacijente da ostave usnik u ustima ukoliko osjete nagon za kašljem.<sup>191</sup>

## 3.6. LIJEČENJE ASTME TIJEKOM COVID-19 PANDEMIJE

### 3.6.1. INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI

Važno je da osobe oboljele od astme nastave uzimati svoje propisane lijekove kao što su to činile i prije pandemije. To podrazumijeva redovno korištenje osnovne skupine protuupalnih lijekova u liječenju astme - IKS-a ili kombinaciju IKS-a s dugo djelujućim beta<sub>2</sub> agonistima te također i ostale lijekove koji uključuju i biološku terapiju za teže oblike astme. Prestanak korištenja IKS-a u osoba oboljelih od astme može dovesti do pogoršanja do tada dobro kontrolirane bolesti.<sup>191</sup>

### 3.6.2. SISTEMSKI KORTIKOSTEROIDI

Podaci o uporabi sistemskih kortikosteroida u oboljelih od astme su vrlo skromni. Jedna studija koja je proučavala čimbenike povezive sa smrću uzrokovanu COVID-19 je navela da teži oblici astme s nedavnim korištenjem sistemskih kortikosteroida (u studiji je to bilo definirano kao period kraći od godinu dana od početka SARS-CoV-2 infekcije) je povezano s višim mortalitetom.<sup>35</sup> Još jedna velika studija, provedena na 80 602 odrasla pacijenta s astmom u Izraelu je pokazala da kronična uporaba sistemskih kortikosteroida (definirano kao oralni prednizon 5-40 mg na dan) kao i nedavno korištenje (definirano kao period kraći od 120 dana) i više od dva puta propisani sistemski kortikosteroidi (do 40 mg na dan) 3 ili više dana zbog egzacerbacije astme su bili nezavisni rizični čimbenici za teži oblik COVID-19 i viši mortalitet. Suprotno tome, sistemski kortikosteroidi nisu povećali vjerojanost za infekciju SARS-CoV-2 uzročnikom.<sup>217</sup> Mogući razlog zašto u nekim studijama kao što je RECOVERY<sup>135</sup> postoji pozitivni učinak na snižavanje mortaliteta u oboljelih od COVID-19 primjenom sistemskih kortikosteroida je zato što se lijekovi primjenjuju u kasnijoj fazi bolesti kada predominira upalni proces pri čemu je umnožavanje virusnih čestica značajno smanjeno. Na temelju ovih saznanja, čini se da određene skupine ljudi s teškom nekontroliranom astmom, koje iziskuju korištenje

sistemskih kortikosteroida za liječenje i/ili prevenciju egzacerbacija, imaju povećani rizik za teži oblik kliničke slike COVID-19 i lošiji ishod bolesti.<sup>194</sup>

### 3.6.3. BIOLOŠKA TERAPIJA

Biološka terapija u liječenju astme uključuje monoklonska protutijela usmjerena protiv IgE, IL-5/IL-5R i IL-4R $\alpha$  te je rezervirana je za pacijente s teškom kliničkom slikom astme koju prate česte egzacerbacije.<sup>218</sup> Takozvana „T2-high“ upala bogata eozinofilima ima potencijalni zaštitni učinak što se tiče SARS-CoV-2 infekcije i COVID-19 pa zaustavljajući te procese biološkom terapijom uz snižavanje broja eozinofila moglo bi rezultirati lošijim kliničkim ishodima. Eozinofili imaju važnu zadaću u borbi protiv virusnih infekcija, a pogotovo protiv RNA virusa.<sup>219–221</sup> Zabilježeno je u nekoliko istraživanja da je eozinopenija povezana s umjerenom do teškom kliničkom slikom COVID-19 te je broj eozinofila uključen u nekoliko algoritama za procjenu težine kliničke slike COVID-19.<sup>222–227</sup> Nadalje, istraživanja su pokazala da je od prije postojeća eozinofilija (definirana kao  $\geq 150$  eozinofila/ $\mu\text{L}$ ) kao i kasnije razvijena eozinofilija tijekom boravka u bolnici (isto definirana kao  $\geq 150$  eozinofila/ $\mu\text{L}$ ) povezana sa zaštitnim učinkom i nižom smrtnošću.<sup>228</sup> Ipak, ispostavilo se na temelju dokaza iz kliničke prakse da je primjena biološke terapije u liječenju astme, uz prisutnu nisku vrijednost eozinofila, sigurna. U osoba oboljelih od astme koje su liječene biološkom terapijom nije pronađena veća učestalost za SARS-CoV-2 infekciju niti je povećan mortalitet od COVID-19.<sup>229</sup>

### 3.7. NAČIN PRIMJENE LIJEKOVA

Kod sumnje na COVID-19 treba izbjegavati primjenu lijekova putem nebulizatora radi sprječavanja širenja infekcije na članove obitelji ili zdravstvene radnike. Korištenjem nebulizatora virusne čestice se šire na daljinu od barem jednog metra. Imajući to na umu, primjena bronhodilatatora pomoću nebulizatora je isključivo ograničena na liječenje životno ugrožavajućeg napadaja astme. Kratko djelujući beta<sub>2</sub> agonisti u liječenju astme kod sumnje ili potvrđenog COVID-19 se primjenjuju stoga pomoću inhalera s odmjernom dozom pod tlakom (eng. pMDI) i zračnom komoricom (eng. *spacer*) s usnikom ili usko prijanjajućom maskom za lice.<sup>191</sup>

## **4. ZAHVALE**

Želim zahvaliti mentorici, doc. dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić, na susretljivosti, svakom savjetu i prilici da napišem ovaj rad. Svojoj obitelji, roditeljima Veri i Silvestru i sestri Jeleni, zahvalan sam na strpljenju i bezuvjetnoj podršci. Također, želim zahvaliti svim svojim prijateljima s i izvan fakulteta na svim lijepim trenucima kojima su mi uljepšali ove godine studiranja.

## 5. LITERATURA

1. Safiabadi Tali SH, LeBlanc JJ, Sadiq Z, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev.* 2021;34(3):e00228-20. doi:10.1128/CMR.00228-20
2. LeBlanc JJ, Li Y, Bastien N, Forward KR, Davidson RJ, Hatchette TF. Switching gears for an influenza pandemic: validation of a duplex reverse transcriptase PCR assay for simultaneous detection and confirmatory identification of pandemic (H1N1) 2009 influenza virus. *J Clin Microbiol.* 2009;47(12):3805-3813. doi:10.1128/JCM.01344-09
3. Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10224):565-574. doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-8
4. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711. doi:10.1007/s11427-020-1661-4
5. Jamil S, Mark N, Carlos G, Cruz CSD, Gross JE, Pasnick S. Diagnosis and Management of COVID-19 Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(10):P19-P20. doi:10.1164/rccm.2020C1
6. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/NEJMoa2002032
7. Baj J, Karakuła-Juchnowicz H, Teresiński G, et al. COVID-19: Specific and Non-Specific Clinical Manifestations and Symptoms: The Current State of Knowledge. *J Clin Med.* 2020;9(6):1753. doi:10.3390/jcm9061753
8. Akca UK, Kesici S, Ozsurekci Y, et al. Kawasaki-like disease in children with COVID-19. *Rheumatol Int.* 2020;40(12):2105-2115. doi:10.1007/s00296-020-04701-6



9. Abobaker A, Raba AA, Alzwi A. Extrapulmonary and atypical clinical presentations of COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92(11):2458-2464. doi:10.1002/jmv.26157
10. Mohindra R, Sainath KG, Kanta P, et al. Anosmia and ageusia as presenting complaints of coronavirus disease (COVID-19) infection. *J Fam Med Prim Care.* 2020;9(8):4406-4408. doi:10.4103/jfmpe.jfmpe\_685\_20
11. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328-337. doi:10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
12. Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-434. doi:10.1016/S1473-3099(20)30086-4
13. Mo X, Jian W, Su Z, 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
14. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res.* 2017;143:142-150. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.022
15. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001754. doi:10.1183/13993003.01754-2020
16. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):120-128. doi:10.1056/NEJMoa2015432
17. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch Int J Pathol.* 2020;477(3):359-372. doi:10.1007/s00428-020-02886-6

18. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. doi:10.3390/v12040372
19. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19 disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(7):CD013665. doi:10.1002/14651858.CD013665
20. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, et al. Alterations in Smell or Taste in Mildly Symptomatic Outpatients With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089-2090. doi:10.1001/jama.2020.6771
21. Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):944-950. doi:10.1002/alr.22587
22. Zhang G, Hu C, Luo L, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2020;127:104364. doi:10.1016/j.jcv.2020.104364
23. Nikolich-Zugich J, Knox KS, Rios CT, Natt B, Bhattacharya D, Fain MJ. SARS-CoV-2 and COVID-19 in older adults: what we may expect regarding pathogenesis, immune responses, and outcomes. *GeroScience*. 2020;42(2):505-514. doi:10.1007/s11357-020-00186-0
24. Lu X, Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-1665. doi:10.1056/NEJMc2005073
25. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020;94:91-95. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.017
26. Kim GU, Kim MJ, Ra SH, et al. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26(7):948.e1-948.e3. doi:10.1016/j.cmi.2020.04.040

27. Li L, Huang T, Wang Y, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(6):577-583. doi:10.1002/jmv.25757
28. Li R, Tian J, Yang F, et al. Clinical characteristics of 225 patients with COVID-19 in a tertiary Hospital near Wuhan, China. *J Clin Virol.* 2020;127:104363. doi:10.1016/j.jcv.2020.104363
29. Lombardi A, Consonni D, Carugno M, et al. Characteristics of 1573 healthcare workers who underwent nasopharyngeal swab testing for SARS-CoV-2 in Milan, Lombardy, Italy. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1413.e9-1413.e13. doi:10.1016/j.cmi.2020.06.013
30. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr.* 2020;87(4):281-286. doi:10.1007/s12098-020-03263-6
31. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
32. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. Kretzschmar MEE, ed. *PLOS Med.* 2020;17(9):e1003321. doi:10.1371/journal.pmed.1003321
33. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(13):382-386. doi:10.15585/mmwr.mm6913e2
34. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Clinical Outcomes in Young US Adults Hospitalized With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(3):379. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5313

35. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
36. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. Published online May 22, 2020:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966
37. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, Ward E, Hota B. Clinical Course and Factors Associated With Hospitalization and Critical Illness Among COVID-19 Patients in Chicago, Illinois. Jang T, ed. *Acad Emerg Med*. 2020;27(10):963-973. doi:10.1111/acem.14104
38. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239. doi:10.1001/jama.2020.2648
39. Čivljak R, Perić L, Trošelj Vukić B, et al. Smjernice za liječenje oboljelih od COVID-19, verzija 1 od 8. rujna 2020. Published online September 8, 2020. [https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice\\_20za\\_20lije\\_C4\\_8\\_Denje\\_20oboljelih\\_20od\\_20\\_COVID\\_19\\_2\\_C\\_20verzija\\_201\\_20od\\_2008\\_09\\_2020\\_pdf\\_698eb2ae2d.pdf](https://www.koronavirus.hr/uploads/Smjernice_20za_20lije_C4_8_Denje_20oboljelih_20od_20_COVID_19_2_C_20verzija_201_20od_2008_09_2020_pdf_698eb2ae2d.pdf)
40. Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57. doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028
41. Zhu X, Ge Y, Wu T, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. doi:10.1016/j.virusres.2020.198005
42. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. Published online April 27, 2020:ciaa478. doi:10.1093/cid/ciaa478

43. O'Shea PM, Lee GR, Griffin TP, et al. COVID-19 in adults: test menu for hospital blood science laboratories. *Ir J Med Sci 1971* -. 2020;189(4):1147-1152. doi:10.1007/s11845-020-02252-0
44. Stegeman I, Ochodo EA, Guleid F, et al. Routine laboratory testing to determine if a patient has COVID-19. Cochrane Infectious Diseases Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(11). doi:10.1002/14651858.CD013787
45. Joob B, Wiwanitkit V. Bronchoalveolar specimen can help detect COVID-19 in suspicious case with negative PCR for nasopharyngeal specimen test. *Lung India*. 2020;37(3):286. doi:10.4103/lungindia.lungindia\_126\_20
46. Schiaffino S, Tritella S, Cozzi A, et al. Diagnostic Performance of Chest X-Ray for COVID-19 Pneumonia During the SARS-CoV-2 Pandemic in Lombardy, Italy. *J Thorac Imaging*. 2020;35(4):W105-W106. doi:10.1097/RTI.0000000000000533
47. Dong D, Tang Z, Wang S, et al. The Role of Imaging in the Detection and Management of COVID-19: A Review. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2021;14:16-29. doi:10.1109/RBME.2020.2990959
48. Wang K, Kang S, Tian R, Zhang X, Zhang X, Wang Y. Imaging manifestations and diagnostic value of chest CT of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the Xiaogan area. *Clin Radiol*. 2020;75(5):341-347. doi:10.1016/j.crad.2020.03.004
49. Fields BKK, Demirjian NL, Dadgar H, Gholamrezanezhad A. Imaging of COVID-19: CT, MRI, and PET. *Semin Nucl Med*. 2021;51(4):312-320. doi:10.1053/j.semnuclmed.2020.11.003
50. Adams HJA, Kwee TC, Yakar D, Hope MD, Kwee RM. Chest CT Imaging Signature of Coronavirus Disease 2019 Infection. *Chest*. 2020;158(5):1885-1895. doi:10.1016/j.chest.2020.06.025
51. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-721. doi:10.1148/radiol.2020200370

52. Smith MJ, Hayward SA, Innes SM, Miller ASC. Point-of-care lung ultrasound in patients with COVID -19 – a narrative review. *Anaesthesia*. 2020;75(8):1096-1104. doi:10.1111/anae.15082
53. Soldati G, Smargiassi A, Inchingolo R, et al. Is There a Role for Lung Ultrasound During the COVID -19 Pandemic? *J Ultrasound Med*. 2020;39(7):1459-1462. doi:10.1002/jum.15284
54. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med*. 2022;28(2):76-83. doi:10.1097/MCP.0000000000000834
55. Mahase E. Covid-19: Increased demand for steroid inhalers causes “distressing” shortages. *BMJ*. Published online April 3, 2020:m1393. doi:10.1136/bmj.m1393
56. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi:10.1016/j.cell.2020.02.052
57. Maes T, Bracke K, Brusselle GG. COVID-19, Asthma, and Inhaled Corticosteroids: Another Beneficial Effect of Inhaled Corticosteroids? *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):8-10. doi:10.1164/rccm.202005-1651ED
58. Leung JM, Yang CX, Tam A, et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000688. doi:10.1183/13993003.00688-2020
59. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev*. 2020;29(158):200199. doi:10.1183/16000617.0199-2020
60. Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients who are Overweight. *Obesity*. 2020;28(9):1586-1589. doi:10.1002/oby.22907

61. the MICA II Studygroup, Watson A, Öberg L, et al. Dysregulation of COVID-19 related gene expression in the COPD lung. *Respir Res.* 2021;22(1):164. doi:10.1186/s12931-021-01755-3
62. Peters MC, Sajuthi S, Deford P, et al. COVID-19–related Genes in Sputum Cells in Asthma. Relationship to Demographic Features and Corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(1):83-90. doi:10.1164/rccm.202003-0821OC
63. Jacobs M, Van Eeckhoutte HP, Wijnant SRA, et al. Increased expression of ACE2, the SARS-CoV-2 entry receptor, in alveolar and bronchial epithelium of smokers and COPD subjects. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002378. doi:10.1183/13993003.02378-2020
64. Milne S, Li X, Yang CX, et al. Inhaled corticosteroids downregulate SARS-CoV-2-related genes in COPD: results from a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2021;58(1):2100130. doi:10.1183/13993003.00130-2021
65. Leung JM, Niikura M, Yang CWT, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2002108. doi:10.1183/13993003.02108-2020
66. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):436-438. doi:10.1016/S2213-2600(20)30167-3
67. Beltramo G, Cottenet J, Mariet AS, et al. Chronic respiratory diseases are predictors of severe outcome in COVID-19 hospitalised patients: a nationwide study. *Eur Respir J.* 2021;58(6):2004474. doi:10.1183/13993003.04474-2020
68. Halpin DM, Rabe AP, Loke WJ, et al. Epidemiology, Healthcare Resource Utilization, and Mortality of Asthma and COPD in COVID-19: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *J Asthma Allergy.* 2022;Volume 15:811-825. doi:10.2147/JAA.S360985
69. Stridsman C, Vanfleteren LEGW, Konradsen JR, et al. Predictors of severe COVID-19 in a registry-based Swedish cohort of patients with COPD. *Eur Respir J.* 2021;58(5):2101920. doi:10.1183/13993003.01920-2021

70. Elbeddini A, Tayefehchamani Y. Amid COVID-19 pandemic: Challenges with access to care for COPD patients. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(1):1934-1937. doi:10.1016/j.sapharm.2020.06.002
71. Press VG, Gershon AS, Scirba FC, Blagev DP. Concerns About Coronavirus Disease–Related Collateral Damage for Patients With COPD. *Chest.* 2020;158(3):866-868. doi:10.1016/j.chest.2020.05.549
72. on behalf of the EAVE II Collaborators, Alsallakh MA, Sivakumaran S, et al. Impact of COVID-19 lockdown on the incidence and mortality of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: national interrupted time series analyses for Scotland and Wales. *BMC Med.* 2021;19(1):124. doi:10.1186/s12916-021-02000-w
73. Berghaus TM, Karschnia P, Haberl S, Schwaiblmair M. Disproportionate decline in admissions for exacerbated COPD during the COVID-19 pandemic. *Respir Med.* 2022;191:106120. doi:10.1016/j.rmed.2020.106120
74. Chan KPF, Ma TF, Kwok WC, et al. Significant reduction in hospital admissions for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong during coronavirus disease 2019 pandemic. *Respir Med.* 2020;171:106085. doi:10.1016/j.rmed.2020.106085
75. Huh K, Kim YE, Ji W, et al. Decrease in hospital admissions for respiratory diseases during the COVID-19 pandemic: a nationwide claims study. *Thorax.* 2021;76(9):939-941. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216526
76. Jones R, Davis A, Stanley B, et al. Risk Predictors and Symptom Features of Long COVID Within a Broad Primary Care Patient Population Including Both Tested and Untested Patients. *Pragmatic Obs Res.* 2021;Volume 12:93-104. doi:10.2147/POR.S316186
77. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E, et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(9):1107-1120. doi:10.1111/cea.13997



78. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(9):1653-1656. doi:10.1093/ntr/ntaa082
79. Smoking and COVID-19. Accessed March 10, 2023. [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci\\_Brief-Smoking-2020.2](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Smoking-2020.2)
80. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14(2):185-192. doi:10.1007/s11684-020-0754-0
81. Fang Y, Zhang H, Xie J, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. *Radiology.* 2020;296(2):E115-E117. doi:10.1148/radiol.2020200432
82. Yue H, Zhang M, Xing L, et al. The epidemiology and clinical characteristics of co-infection of SARS-CoV-2 and influenza viruses in patients during COVID-19 outbreak. *J Med Virol.* 2020;92(11):2870-2873. doi:10.1002/jmv.26163
83. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J Infect.* 2020;81(5):816-846. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.073
84. 2023 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed March 10, 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>
85. Pulmonary Function Laboratories: Advice Regarding COVID-19. Accessed March 10, 2023. <https://www.thoracic.org/professionals/clinical-resources/disease-related-resources/pulmonary-function-laboratories.php>
86. ERS 9.1 Statement on lung function during COVID-19 Final with Contributors.pdf | Powered by Box. Accessed March 10, 2023. <https://ers.app.box.com/s/zs1uu88wy51monr0ewd990itoz4tsn2h>
87. Martinez FJ, Mannino D, Leidy NK, et al. A New Approach for Identifying Patients with Undiagnosed Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(6):748-756. doi:10.1164/rccm.201603-0622OC

88. Jithoo A, Enright PL, Burney P, et al. Case-finding options for COPD: results from the Burden of Obstructive Lung Disease Study. *Eur Respir J*. 2013;41(3):548-555. doi:10.1183/09031936.00132011
89. Mahboub B, Alzaabi A, Soriano JB, et al. Case-finding of chronic obstructive pulmonary disease with questionnaire, peak flow measurements and spirometry: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2014;7(1):241. doi:10.1186/1756-0500-7-241
90. Perez-Padilla R, Vollmer WM, Vázquez-García JC, et al. Can a normal peak expiratory flow exclude severe chronic obstructive pulmonary disease? *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 2009;13(3):387-393.
91. Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. The relationship between FEV1 and peak expiratory flow in patients with airways obstruction is poor. *Chest*. 2006;130(5):1454-1461. doi:10.1378/chest.130.5.1454
92. Pothirat C, Chaiwong W, Phetsuk N, et al. Peak expiratory flow rate as a surrogate for forced expiratory volume in 1 second in COPD severity classification in Thailand. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. Published online June 2015:1213. doi:10.2147/COPD.S85166
93. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology*. 2002;7(4):333-337. doi:10.1046/j.1440-1843.2002.00417.x
94. Jackson H. Detecting chronic obstructive pulmonary disease using peak flow rate: cross sectional survey. *BMJ*. 2003;327(7416):653-654. doi:10.1136/bmj.327.7416.653
95. Wahidi MM, Lamb C, Murgu S, et al. American Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (AABIP) Statement on the Use of Bronchoscopy and Respiratory Specimen Collection in Patients With Suspected or Confirmed COVID-19 Infection. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2020;27(4):e52-e54. doi:10.1097/LBR.0000000000000681
96. Wahidi MM, Shojaee S, Lamb CR, et al. The Use of Bronchoscopy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: CHEST/AABIP Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020;158(3):1268-1281. doi:10.1016/j.chest.2020.04.036

97. Wong HYF, Lam HYS, Fong AHT, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
98. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-116. doi:10.1016/j.chest.2020.04.003
99. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;34:101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
100. Kulkarni S, Down B, Jha S. Point-of-care lung ultrasound in intensive care during the COVID-19 pandemic. *Clin Radiol*. 2020;75(9):710.e1-710.e4. doi:10.1016/j.crad.2020.05.001
101. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship Diamond Princess with Coronavirus Disease (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110. doi:10.1148/ryct.2020200110
102. Wu F, Zhou Y, Wang Z, et al. Clinical characteristics of COVID-19 infection in chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, retrospective, observational study. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):1811-1823. doi:10.21037/jtd-20-1914
103. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS. Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology*. 2020;296(2):E106-E112. doi:10.1148/radiol.2020200988
104. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116-1120. doi:10.1515/cclm-2020-0188
105. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031

106. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(5):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
107. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost JTH*. 2020;18(7):1743-1746. doi:10.1111/jth.14869
108. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
109. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. Published online November 17, 2021:e068302. doi:10.1136/bmj-2021-068302
110. Esposito S, Principi N, Leung CC, Migliori GB. Universal use of face masks for success against COVID-19: evidence and implications for prevention policies. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001260. doi:10.1183/13993003.01260-2020
111. Long Y, Hu T, Liu L, et al. Effectiveness of N95 respirators versus surgical masks against influenza: A systematic review and meta-analysis. *J Evid-Based Med*. 2020;13(2):93-101. doi:10.1111/jebm.12381
112. Kyung SY, Kim Y, Hwang H, Park JW, Jeong SH. Risks of N95 Face Mask Use in Subjects With COPD. *Respir Care*. 2020;65(5):658-664. doi:10.4187/respcare.06713
113. Samannan R, Holt G, Calderon-Candelario R, Mirsaeidi M, Campos M. Effect of Face Masks on Gas Exchange in Healthy Persons and Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):541-544. doi:10.1513/AnnalsATS.202007-812RL
114. Hopkins SR, Dominelli PB, Davis CK, et al. Face Masks and the Cardiorespiratory Response to Physical Activity in Health and Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(3):399-407. doi:10.1513/AnnalsATS.202008-990CME

115. Perencevich EN, Diekema DJ, Edmond MB. Moving Personal Protective Equipment Into the Community: Face Shields and Containment of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(22):2252-2253. doi:10.1001/jama.2020.7477
116. Thompson MG, Stenehjem E, Grannis S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1355-1371. doi:10.1056/NEJMoa2110362
117. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. doi:10.1136/bmj.m1985
118. Tal-Singer R, Crapo JD. COPD at the Time of COVID-19: A COPD Foundation Perspective. *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla*. 2020;7(2):73-75. doi:10.15326/jcopdf.7.2.2020.0149
119. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun*. 2018;9(1):2229. doi:10.1038/s41467-018-04574-1
120. Skevaki CL, Christodoulou I, Spyridaki IS, et al. Budesonide and formoterol inhibit inflammatory mediator production by bronchial epithelial cells infected with rhinovirus. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol*. 2009;39(11):1700-1710. doi:10.1111/j.1365-2222.2009.03307.x
121. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ, Bardin PG, Tate MD. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci Rep*. 2014;4:7176. doi:10.1038/srep07176
122. Yamaya M, Nishimura H, Deng X, et al. Inhibitory effects of glycopyrronium, formoterol, and budesonide on coronavirus HCoV-229E replication and cytokine production by primary cultures of human nasal and tracheal epithelial cells. *Respir Investig*. 2020;58(3):155-168. doi:10.1016/j.resinv.2019.12.005

123. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2001009. doi:10.1183/13993003.01009-2020
124. The OpenSAFELY Collaborative, Schultze A, Walker AJ, et al. *Inhaled Corticosteroid Use and Risk COVID-19 Related Death among 966,461 Patients with COPD or Asthma: An OpenSAFELY Analysis*. *Respiratory Medicine*; 2020. doi:10.1101/2020.06.19.20135491
125. Singh D, Halpin DMG. Inhaled corticosteroids and COVID-19-related mortality: confounding or clarifying? *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1065-1066. doi:10.1016/S2213-2600(20)30447-1
126. Griesel M, Wagner C, Mikolajewska A, et al. Inhaled corticosteroids for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):CD015125. doi:10.1002/14651858.CD015125
127. O'Neil CA, Li J, Leavey A, et al. Characterization of Aerosols Generated During Patient Care Activities. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2017;65(8):1335-1341. doi:10.1093/cid/cix535
128. Simonds AK, Hanak A, Chatwin M, et al. Evaluation of droplet dispersion during non-invasive ventilation, oxygen therapy, nebuliser treatment and chest physiotherapy in clinical practice: implications for management of pandemic influenza and other airborne infections. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2010;14(46):131-172. doi:10.3310/hta14460-02
129. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-1567. doi:10.1056/NEJMc2004973
130. Heinzerling A, Stuckey MJ, Scheuer T, et al. Transmission of COVID-19 to Health Care Personnel During Exposures to a Hospitalized Patient - Solano County, California, February 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(15):472-476. doi:10.15585/mmwr.mm6915e5

131. Tashkin DP, Barjaktarevic IZ. Nebulized Treatments and the Possible Risk of Coronavirus Transmission: Where Is the Evidence? *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla.* 2020;7(3):136-138. doi:10.15326/jcopdf.7.3.2020.0161
132. Respiratory care committee of Chinese Thoracic Society. [Expert consensus on preventing nosocomial transmission during respiratory care for critically ill patients infected by 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi Chin J Tuberc Respir Dis.* 2020;17(0):E020. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0020
133. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Accessed March 10, 2023. <https://goldcopd.org/>
134. Salisbury H. Helen Salisbury: How will we run flu clinics in a pandemic? *BMJ.* Published online July 30, 2020:m3033. doi:10.1136/bmj.m3033
135. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
136. Therapeutics and COVID-19: Living guideline, 13 January 2023. Accessed March 10, 2023. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1>
137. Muhammad S, Long X, Salman M. COVID-19 pandemic and environmental pollution: A blessing in disguise? *Sci Total Environ.* 2020;728:138820. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138820
138. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, et al. Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2021;16(8):e0255659. doi:10.1371/journal.pone.0255659
139. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Thorax.* 2016;10(2):158-174. doi:10.1177/1753465815618113

140. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. Published online May 29, 2020:m1996. doi:10.1136/bmj.m1996
141. Dagens A, Sigfrid L, Cai E, et al. Scope, quality, and inclusivity of clinical guidelines produced early in the covid-19 pandemic: rapid review. *BMJ*. 2020;369:m1936. doi:10.1136/bmj.m1936
142. Shang L, Zhao J, Hu Y, Du R, Cao B. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10225):683-684. doi:10.1016/S0140-6736(20)30361-5
143. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC
144. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol*. 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006
145. Lee N, Chan PKS, Hui DSC, et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *J Infect Dis*. 2009;200(4):492-500. doi:10.1086/600383
146. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl*. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2
147. World Health Organization. *Clinical Management of COVID-19: Interim Guidance, 27 May 2020*. World Health Organization; 2020. Accessed March 10, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>
148. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994



149. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020;324(13):1330-1341. doi:10.1001/jama.2020.17023
150. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(9):2459-2468. doi:10.1093/cid/ciaa530
151. Jiang DH, McCoy RG. Planning for the Post-COVID Syndrome: How Payers Can Mitigate Long-Term Complications of the Pandemic. *J Gen Intern Med*. 2020;35(10):3036-3039. doi:10.1007/s11606-020-06042-3
152. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2020;33(11):2156-2168. doi:10.1038/s41379-020-00661-1
153. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1189-1194. doi:10.1007/s40520-020-01601-4
154. Zaim S, Chong JH, Sankaranarayanan V, Harky A. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol*. 2020;45(8):100618. doi:10.1016/j.cpcardiol.2020.100618
155. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400
156. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy*. 2020;40(11):1130-1151. doi:10.1002/phar.2465
157. Ambrosetti M, Ageno W, Spanevello A, Salerno M, Pedretti RFE. Prevalence and prevention of venous thromboembolism in patients with acute exacerbations of COPD. *Thromb Res*. 2003;112(4):203-207. doi:10.1016/j.thromres.2003.12.003

158. Kim V, Goel N, Gangar J, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chronic Obstr Pulm Dis Miami Fla.* 2014;1(2):239-249. doi:10.15326/jcopdf.1.2.2014.0133#sthash.pvwPnxaI.dpuf
159. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(1):122-124. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.001
160. Qiu H, Tong Z, Ma P, et al. Intensive care during the coronavirus epidemic. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):576-578. doi:10.1007/s00134-020-05966-y
161. Home. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Accessed March 10, 2023. <https://coronavirus.jhu.edu/>
162. Rzymyski P, Kasianchuk N, Sikora D, Poniedziałek B. COVID-19 vaccinations and rates of infections, hospitalizations, ICU admissions, and deaths in Europe during SARS-CoV-2 Omicron wave in the first quarter of 2022. *J Med Virol.* 2023;95(1):e28131. doi:10.1002/jmv.28131
163. Grasselli G, Greco M, Zanella A, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2020;180(10):1345-1355. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3539
164. Schünemann HJ, Khabsa J, Solo K, et al. Ventilation Techniques and Risk for Transmission of Coronavirus Disease, Including COVID-19: A Living Systematic Review of Multiple Streams of Evidence. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):204-216. doi:10.7326/M20-2306
165. Tandon P, Leibner E, Hackett A, et al. The fourth wave: vaccination status and intensive care unit mortality at a large hospital system in New York City. *Acute Crit Care.* 2022;37(3):339-346. doi:10.4266/acc.2022.00675
166. Hippisley-Cox J, Young D, Coupland C, et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people. *Heart Br Card Soc.* 2020;106(19):1503-1511. doi:10.1136/heartjnl-2020-317393

167. Lippi G, Henry BM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Respir Med.* 2020;167:105941. doi:10.1016/j.rmed.2020.105941
168. Patel M, Gangemi A, Marron R, et al. *Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19.* *Respiratory Medicine*; 2020. doi:10.1101/2020.05.22.20109355
169. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(7):1039-1042. doi:10.1164/rccm.202005-2007LE
170. Frat JP, Thille AW, Mercat A, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 2015;372(23):2185-2196. doi:10.1056/NEJMoa1503326
171. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(2):226-233. doi:10.1016/j.ajem.2017.07.083
172. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, 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):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
173. Telias I, Katira BH, Brochard L. Is the Prone Position Helpful During Spontaneous Breathing in Patients With COVID-19? *JAMA.* 2020;323(22):2265-2267. doi:10.1001/jama.2020.8539
174. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-2136. doi:10.1056/NEJMra1208707
175. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2451-2460. doi:10.1056/NEJMc2009575

176. Fan E, Beitler JR, Brochard L, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):816-821. doi:10.1016/S2213-2600(20)30304-0
177. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(1):67-77. doi:10.1164/rccm.201606-1306OC
178. Hamele M, Neumayer K, Sweney J, Poss WB. Always ready, always prepared-preparing for the next pandemic. *Transl Pediatr.* 2018;7(4):344-355. doi:10.21037/tp.2018.09.06
179. Zochios V, Brodie D, Charlesworth M, Parhar KK. Delivering extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19: what, who, when and how? *Anaesthesia.* 2020;75(8):997-1001. doi:10.1111/anae.15099
180. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, et al. Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs 1992.* 2020;66(5):472-474. doi:10.1097/MAT.0000000000001173
181. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA.* 2020;323(13):1245-1246. doi:10.1001/jama.2020.2342
182. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, et al. Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):518-526. doi:10.1016/S2213-2600(20)30121-1
183. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):53-59. doi:10.1093/ajcn.82.1.53
184. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012;40(2):502-509. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75

185. Needham DM, Feldman DR, Kho ME. The functional costs of ICU survivorship. Collaborating to improve post-ICU disability. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(8):962-964. doi:10.1164/rccm.201012-2042ED
186. Herridge MS, Chu LM, Matte A, et al. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(7):831-844. doi:10.1164/rccm.201512-2343OC
187. Griffith DM, Salisbury LG, Lee RJ, et al. Determinants of Health-Related Quality of Life After ICU: Importance of Patient Demographics, Previous Comorbidity, and Severity of Illness. *Crit Care Med*. 2018;46(4):594-601. doi:10.1097/CCM.0000000000002952
188. Holm SE, Mu K. Discharge Planning for the Elderly in Acute Care: The Perceptions of Experienced Occupational Therapists. *Phys Occup Ther Geriatr*. 2012;30(3):214-228. doi:10.3109/02703181.2012.719601
189. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: interim guidance on rehabilitation in the hospital and post-hospital phase from a European Respiratory Society- and American Thoracic Society-coordinated international task force. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002197. doi:10.1183/13993003.02197-2020
190. Watanabe A, So M, Iwagami M, et al. One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirol Carlton Vic*. 2022;27(8):605-616. doi:10.1111/resp.14311
191. 2022 GINA Main Report. Global Initiative for Asthma - GINA. Accessed April 20, 2023. <https://ginasthma.org/gina-reports/>
192. Satia I, Cusack R, Greene JM, O'Byrne PM, Killian KJ, Johnston N. Prevalence and contribution of respiratory viruses in the community to rates of emergency department visits and hospitalizations with respiratory tract infections, chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *PloS One*. 2020;15(2):e0228544. doi:10.1371/journal.pone.0228544

193. Busse WW, Lemanske RF, Gern JE. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9743):826-834. doi:10.1016/S0140-6736(10)61380-3
194. Adir Y, Saliba W, Beurnier A, Humbert M. Asthma and COVID-19: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210152. doi:10.1183/16000617.0152-2021
195. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
196. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):110-118. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.006
197. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy.* 2020;75(7):1730-1741. doi:10.1111/all.14238
198. Zhang JJ, Cao YY, Dong X, et al. Distinct characteristics of COVID-19 patients with initial rRT-PCR-positive and rRT-PCR-negative results for SARS-CoV-2. *Allergy.* 2020;75(7):1809-1812. doi:10.1111/all.14316
199. Kalyanaraman Marcello R, Dolle J, Grami S, et al. Characteristics and outcomes of COVID-19 patients in New York City's public hospital system. *PloS One.* 2020;15(12):e0243027. doi:10.1371/journal.pone.0243027
200. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
201. Khawaja AP, Warwick AN, Hysi PG, et al. Associations with Covid-19 Hospitalisation amongst 406,793 Adults: The UK Biobank Prospective Cohort Study. *Epidemiology;* 2020. doi:10.1101/2020.05.06.20092957

202. Zhu Z, Hasegawa K, Ma B, Fujiogi M, Camargo CA, Liang L. Association of asthma and its genetic predisposition with the risk of severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):327-329.e4. doi:10.1016/j.jaci.2020.06.001
203. Gémes K, Talbäck M, Modig K, et al. Burden and prevalence of prognostic factors for severe COVID-19 in Sweden. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(5):401-409. doi:10.1007/s10654-020-00646-z
204. Caminati M, Lombardi C, Micheletto C, et al. Asthmatic patients in COVID-19 outbreak: Few cases despite many cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(3):541-542. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.049
205. Solís P, Carreño H. *COVID-19 Fatality and Comorbidity Risk Factors among Diagnosed Patients in Mexico.* *Epidemiology*; 2020. doi:10.1101/2020.04.21.20074591
206. Rezende LFM, Thome B, Schweitzer MC, Souza-Júnior PRB de, Szwarcwald CL. Adults at high-risk of severe coronavirus disease-2019 (Covid-19) in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2020;54:50. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002596
207. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):693-701. doi:10.1016/j.jaip.2020.11.054
208. Skevaki C, Karsonova A, Karaulov A, Xie M, Renz H. Asthma-associated risk for COVID-19 development. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(6):1295-1301. doi:10.1016/j.jaci.2020.09.017
209. Beurnier A, Jutant EM, Jevnikar M, et al. Characteristics and outcomes of asthmatic patients with COVID-19 pneumonia who require hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(5):2001875. doi:10.1183/13993003.01875-2020
210. Terry PD, Heidel RE, Dhand R. Asthma in Adult Patients with COVID-19. Prevalence and Risk of Severe Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):893-905. doi:10.1164/rccm.202008-3266OC

211. Choi YJ, Park JY, Lee HS, et al. Effect of asthma and asthma medication on the prognosis of patients with COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2002226. doi:10.1183/13993003.02226-2020
212. Izquierdo JL, Almonacid C, González Y, et al. The impact of COVID-19 on patients with asthma. *Eur Respir J*. 2021;57(3):2003142. doi:10.1183/13993003.03142-2020
213. Camiolo M, Gauthier M, Kaminski N, Ray A, Wenzel SE. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and coincident host response signature varies by asthma inflammatory phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(2):315-324.e7. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.051
214. Bradding P, Richardson M, Hinks TSC, et al. ACE2, TMPRSS2, and furin gene expression in the airways of people with asthma—implications for COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(1):208-211. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.013
215. Yang JM, Koh HY, Moon SY, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):790-798. doi:10.1016/j.jaci.2020.08.008
216. Carli G, Cecchi L, Stebbing J, Parronchi P, Farsi A. Is asthma protective against COVID-19? *Allergy*. 2021;76(3):866-868. doi:10.1111/all.14426
217. Adir Y, Humbert M, Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):361-367.e13. doi:10.1016/j.jaci.2021.06.006
218. Morais-Almeida M, Aguiar R, Martin B, et al. COVID-19, asthma, and biological therapies: What we need to know. *World Allergy Organ J*. 2020;13(5):100126. doi:10.1016/j.waojou.2020.100126
219. Nagase H, Okugawa S, Ota Y, et al. Expression and function of Toll-like receptors in eosinophils: activation by Toll-like receptor 7 ligand. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2003;171(8):3977-3982. doi:10.4049/jimmunol.171.8.3977



220. Wong CK, Cheung PFY, Ip WK, Lam CWK. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007;37(1):85-96. doi:10.1165/rcmb.2006-0457OC
221. Drake MG, Bivins-Smith ER, Proskocil BJ, et al. Human and Mouse Eosinophils Have Antiviral Activity against Parainfluenza Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2016;55(3):387-394. doi:10.1165/rcmb.2015-0405OC
222. Liao D, Zhou F, Luo L, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020;7(9):e671-e678. doi:10.1016/S2352-3026(20)30217-9
223. Formica V, Minieri M, Bernardini S, et al. Complete blood count might help to identify subjects with high probability of testing positive to SARS-CoV-2. *Clin Med Lond Engl*. 2020;20(4):e114-e119. doi:10.7861/clinmed.2020-0373
224. Zhao L, Zhang YP, Yang X, Liu X. Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019. *Allergy*. 2021;76(2):562-564. doi:10.1111/all.14455
225. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, Wouna DLA, Robert A, Noubiap JJ. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020;8:37. doi:10.1186/s40364-020-00217-0
226. Ma J, Shi X, Xu W, et al. Development and validation of a risk stratification model for screening suspected cases of COVID-19 in China. *Aging*. 2020;12(14):13882-13894. doi:10.18632/aging.103694
227. Tordjman M, Mekki A, Mali RD, et al. Pre-test probability for SARS-Cov-2-related infection score: The PARIS score. *PloS One*. 2020;15(12):e0243342. doi:10.1371/journal.pone.0243342
228. Ferastraoaru D, Hudes G, Jerschow E, et al. Eosinophilia in Asthma Patients Is Protective Against Severe COVID-19 Illness. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1152-1162.e3. doi:10.1016/j.jaip.2020.12.045

229. Adir Y, Humbert M, Saliba W. COVID-19 risk and outcomes in adult asthmatic patients treated with biologics or systemic corticosteroids: Nationwide real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(2):361-367.e13. doi:10.1016/j.jaci.2021.06.006

## 6. ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Virovitici 1. prosinca 1998. godine. Završivši Osnovnu školu Ivane Brlić-Mažuranić upisao sam Opću gimnaziju Petra Preradovića u Virovitici. Nakon završenog gimnazijskog obrazovanja upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2017./2018. godine.