



## Long-Post Covid

### Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

**Συγγραφική Ομάδα:** Α. Τζουβελέκης, Σ. Βιττωράκης, Θ. Καραμπιτσάκος, Β. Σωτηροπούλου, Α. Μπούτου, Ζ. Δανιήλ, Αικ. Αντωνίου, ΔΣ ΕΠΕ.

#### Ορισμός

Ο όρος "σύνδρομο **LongCOVID**" περιλαμβάνει τα συμπτώματα και σημεία αλλά και τις επιπλοκές (όψιμες ή μακροχρόνιες) που **εμμένουν ή εμφανίζονται 4 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη** με SARS-COV-2.

Εν τη απουσία καθολικά αποδεκτών ορισμών το National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(1) προτείνει την ακόλουθη ορολογία για τις φάσεις που έπονται της λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2:

1. **Οξεία COVID-19**(AcuteCOVID-19): αφορά σε σημεία και συμπτώματα **έως 4 εβδομάδες**
2. **Συνεχιζόμενη συμπτωματική COVID-19** (Ongoing symptomatic COVID-19): αφορά σε σημεία και συμπτώματα από **4 έως 12 εβδομάδες**
3. **Μετά- COVID-19 σύνδρομο**(PostCOVID-19 syndrome): αφορά σε σημεία και συμπτώματα που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη λοίμωξη με COVID-19 και συνεχίζουν για **περισσότερο από 12 εβδομάδες**, χωρίς να μπορούν να αποδοθούν σε εναλλακτική διάγνωση(1).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο όρος longCOVID περιλαμβάνει την συνεχιζόμενη συμπτωματική COVID-19 και το μετά-COVID-19 σύνδρομο.

Για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση του συνδρόμου έχουν εκδοθεί οδηγίες βασισμένες σε γνώμες ειδικών από διεθνείς οργανισμούς όπως το NICE (1) και το CDC(2) ενώ έχουν δημοσιευτεί παρόμοιες οδηγίες από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες (3-4). Το παρόν κείμενο αποτελεί συνδυασμό των οδηγιών αυτών και των θέσεων της ΕΠΕ και προτείνεται μόνο ως συμπληρωματικό εργαλείο για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση των ασθενών με longCOVID σύνδρομο. Για την περίπτωση της επαγόμενης από COVID-19 διάμεσης πνευμονοπάθειας γίνεται ειδική αναφορά στο τέλος του κειμένου.

#### **Συμπτωματολογία και επιπλοκές long-COVID.**

Κάθε ασθενής που νοσεί από COVID-19 θα πρέπει να ενημερώνεται για την πιθανότητα εμμενόντων συμπτωμάτων που συνήθως υποχωρούν μέσα σε 12 εβδομάδες και εμφανίζονται ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου και την προηγούμενη κατάσταση της υγείας του. Σε περίπτωση μη βελτίωσης ή εμφάνισης νέων συμπτωμάτων οι ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται από τον θεράποντα ιατρό τους.

Η LongCOVID νόσος εμφανίζεται συχνότερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ωστόσο συμπτωματολογία που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών μπορεί να εμφανίζεται και σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Η νόσος προσβάλλει πολλά συστήματα για την αντιμετώπιση των οποίων είναι αναγκαία η γνώση τους αλλά και η συνεργασία διαφόρων ειδικοτήτων. Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα κύρια συμπτώματα και νοσήματα/επιπλοκές (πίνακας 1) του Post-COVID συνδρόμου (3).

| Πίνακας 1: Συνήθη συμπτώματα και επιπλοκές μετά από λοίμωξη με COVID19-Ταξινόμηση κατά σύστημα                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Αναπνευστικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Βήχας/δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και υποξαιμία<br>Διάμεση Πνευμονοπάθεια με μειωμένη διαχυτική ικανότητα και περιορισμό, αλλοιώσεις θαμβής υάλου και ινωτικές βλάβες στην απεικόνιση, πνευμονική εμβολή<br>Σχετιζόμενες με το ανώτερο αναπνευστικό και ΩΡΛ: Ανοσμία-Αγευσία. |
| <b>Καρδιαγγειακές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Αίσθημα παλμών, δύσπνοια και θωρακικό άλγος<br>Μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιακή ίνωση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, περικαρδίτιδα, ορθοστατική υπόταση (διαταραχές αυτόνομου),                                                                                                                |
| <b>Νεφρικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Χρόνια νεφροπάθεια με μειωμένο EGFR έχει αναφερθεί 6 μήνες μετά                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Δερματολογικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Η τριχόπτωση είναι το κύριο σύμπτωμα και εμφανίζεται σε περίπου 20% των ασθενών<br>Εξάνθημα (πχ κνίδωση)                                                                                                                                                                                  |
| <b>Ρευματολογικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Αντιδραστική αρθρίτιδα, ινομυαλγία, νοσήματα συνδετικού ιστού                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Ενδοκρινικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμός, υποξεία θυρεοειδίτιδα, διαταραχές εμμήνου ρύσης                                                                                                                                                                                |
| <b>Νευροψυχιατρικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Καταβολή, μυαλγίες, κεφαλαλγία, αδυναμία, διαταραχές αυτόνομου, γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές μνήμης, οσφρητικές / γευστικές διαταραχές<br>Ανησυχία, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου και μετατραυματικό στρες (PTSD)<br>αναφέρονται σε ποσοστό 30-40% των ασθενών                          |
| <b>Αιματολογικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Θρομβοεμβολικά επεισόδια (πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση ) αναφέρονται σε <5% των ασθενών σε αναδρομικές μελέτες.<br>Η διάρκεια της υπερφλεγμονώδους κατάστασης που προκαλείται από τη νόσο είναι άγνωστη                                               |
| <b>Ουρολογικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Ακράτεια, σεξουαλική δυσλειτουργία                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Γαστρεντερικές</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Έχει παρατηρηθεί παρατεταμένη απέκκριση του ιού στα κόπρανα ακόμα και σε ασθενείς με αρνητικό ρινοφαρυγγικό επίχρισμα.<br>Η νόσος μπορεί δυνητικά να μεταβάλει το μικροβίωμα του εντέρου και να οδηγήσει σε εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων.                                               |
| <b>Άλλα</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Παρατεταμένη δεκατική πυρετική κίνηση, απώλεια βάρους, έλλειψη βιταμίνης Δ, αλλεργίες και σύνδρομο ενεργοποίησης μαστοκυττάρων, χρόνια αλγία, επιδείνωση                                                                                                                                  |

### Αναπνευστικές επιπλοκές Long-COVID συνδρόμου

Σε μία μελέτη παρατήρησης 38 νοσοκομείων στις ΗΠΑ, στις 60 ημέρες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο, απεβίωσε το 6,7% των ασθενών ενώ το 15,1% χρειάστηκε επανεισαγωγή (5). Το 32,6% των ασθενών ανέφερε εμμένοντα συμπτώματα και το 18,9% νέα συμπτωματολογία. Το συχνότερο σύμπτωμα ήταν η **δύσπνοια** στην άνοδο μιας σκάλας (22,9%), ο **βήχας** (15,4%) και η εμμένουσα απώλεια γεύσης/όσφρησης (13,1%). Σε άλλη μελέτη νοσηλευόμενων ασθενών(6) το 68% και το 49% των ασθενών εμφάνιζε τουλάχιστον 1 σύμπτωμα στους 6 και 12 μήνες αντίστοιχα, με συχνότερα στους 6 μήνες την **καταβολή** (52%), τις **διαταραχές ύπνου** (27%), την τριχόπτωση (22%) και τις διαταραχές όσφρησης (11%). Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αυτής αποτελεί η αύξηση του ποσοστού των ασθενών που εμφάνιζαν δύσπνοια κατά MMRC>1 από τους 6 (26%) στους 12 μήνες (30%). Το συχνότερο εύρημα στις λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων είναι η μείωση στη διαχυτική ικανότητα DLCO η οποία σαφώς συσχετίζεται με την βαρύτητα της νοσηλείας.

### Διαχείριση ασθενούς με longCOVID σύνδρομο

Δεδομένου του σημαντικού αριθμού νοσούντων με COVID-19, σκοπός των οδηγιών είναι η αξιολόγηση και αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, η έγκαιρη διάγνωση των επιπλοκών της νόσου και η μείωση των μακροπρόθεσμων επιπλοκών της (4) (**Πίνακας 2**).

| Πίνακας 2: Στόχοι παρακολούθησης ασθενών μετά από COVID19 νόσο                                                                                                                    |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
| Αξιολόγηση και θεραπεία οξέων συμπτωμάτων/σημείων όπως μεταλοιμώδους βήχα, δύσπνοιας, καταβολής, υποξαιμίας.                                                                      |  |  |  |  |
| Η αναγνώριση των μακροπρόθεσμων αναπνευστικών επιπλοκών της πνευμονίας από COVID-19 και η παρακολούθηση των ασθενών.                                                              |  |  |  |  |
| Η αναγνώριση σε πρώιμο στάδιο των πιο σοβαρών επιπλοκών που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν αναπηρία όπως η πνευμονική ίνωση και η πνευμονική αγγειακή νόσος                       |  |  |  |  |
| Η επιβεβαίωση της πλήρους ύφεσης των απεικονιστικών ευρημάτων των ασθενών με πνευμονία COVID-19                                                                                   |  |  |  |  |
| Η ολιστική προσέγγιση της νόσου (πχ ψυχολογική υποστήριξη σε αγχώδη διαταραχή ή γνωσιακές διαταραχές, θεραπεία αποκατάστασης σε σαρκοπενία μετά από παρατεταμένη νοσηλεία/ΜΕΘ κα) |  |  |  |  |

Εκτός από την φυσική εξέταση και την λήψη αναλυτικού ιστορικού μπορεί να είναι αναγκαία και η διενέργεια περαιτέρω εργαστηριακού ελέγχου. Δεν υπάρχει εργαστηριακή εξέταση που να διαχωρίζει τις POST-COVID καταστάσεις από άλλες αιτιολογίες και νοσήματα. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την κρίση του θεράποντος ιατρού, κατόπιν αξιολόγησης των συμπτωμάτων(είδος, βαρύτητα- διάρκεια) του ασθενούς, των ευρημάτων της κλινικής εξέτασης, της βαρύτητας της νόσησης από

COVID και των συνοσηροτήτων του ασθενούς. Δεν χρειάζεται όλοι οι ασθενείς που νόσησαν από COVID-19 να υποβληθούν σε εργαστηριακό έλεγχο.

Προτείνεται ένα βασικός εργαστηριακός έλεγχος **(πίνακας 3)** για τους ασθενείς που έχουν εμμένοντα συμπτώματα με σκοπό την διάγνωση και εκτίμηση καταστάσεων που ενδεχομένως χρειάζονται θεραπεία, μέχρι να υπάρξουν επαρκή δεδομένα για την αντιμετώπιση των POST-COVID καταστάσεων. Προτείνεται επίσης ένας πιο ειδικός έλεγχος **(πίνακας 4)** ανάλογα με την κλινική υποψία ή τα συμπτώματα του ασθενούς (2).

| <b>Πίνακας 3. Βασικός εργαστηριακός έλεγχος</b>        |
|--------------------------------------------------------|
| <b>Γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη, ουρία</b> |
| <b>Γενική ούρων</b>                                    |
| <b>Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, CPK</b>               |
| <b>CRP, ΤΚΕ, φερριτίνη</b>                             |
| <b>Θυρεοειδικός έλεγχος (TSH, FT4)</b>                 |
| <b>VitD, VitB12</b>                                    |

| <b>Πίνακας 4. Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος</b>                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ρευματολογικές καταστάσεις</b>                                                                   |
| <b>Αντιπυρηνικά αντισώματα, ρευματοειδής παράγοντας, αντι-CCP, αντισώματα καρδιολιπίνης και CRP</b> |
| <b>Διαταραχές πήξης</b>                                                                             |
| <b>D-dimer, ινωδογόνο</b>                                                                           |
| <b>Μυοκαρδιακή βλάβη</b>                                                                            |
| <b>Τροπονίνη</b>                                                                                    |
| <b>Διαφοροδιάγνωση πνευμονικών ή καρδιακών συμπτωμάτων</b>                                          |
| <b>B- νατριουρητικό πεπτίδιο</b>                                                                    |

Κατά την αξιολόγηση της δύσπνοιας ασθενών συνιστάται η χρήση ερωτηματολογίων πχ MMRC και δοκιμασιών όπως της 6MWT.

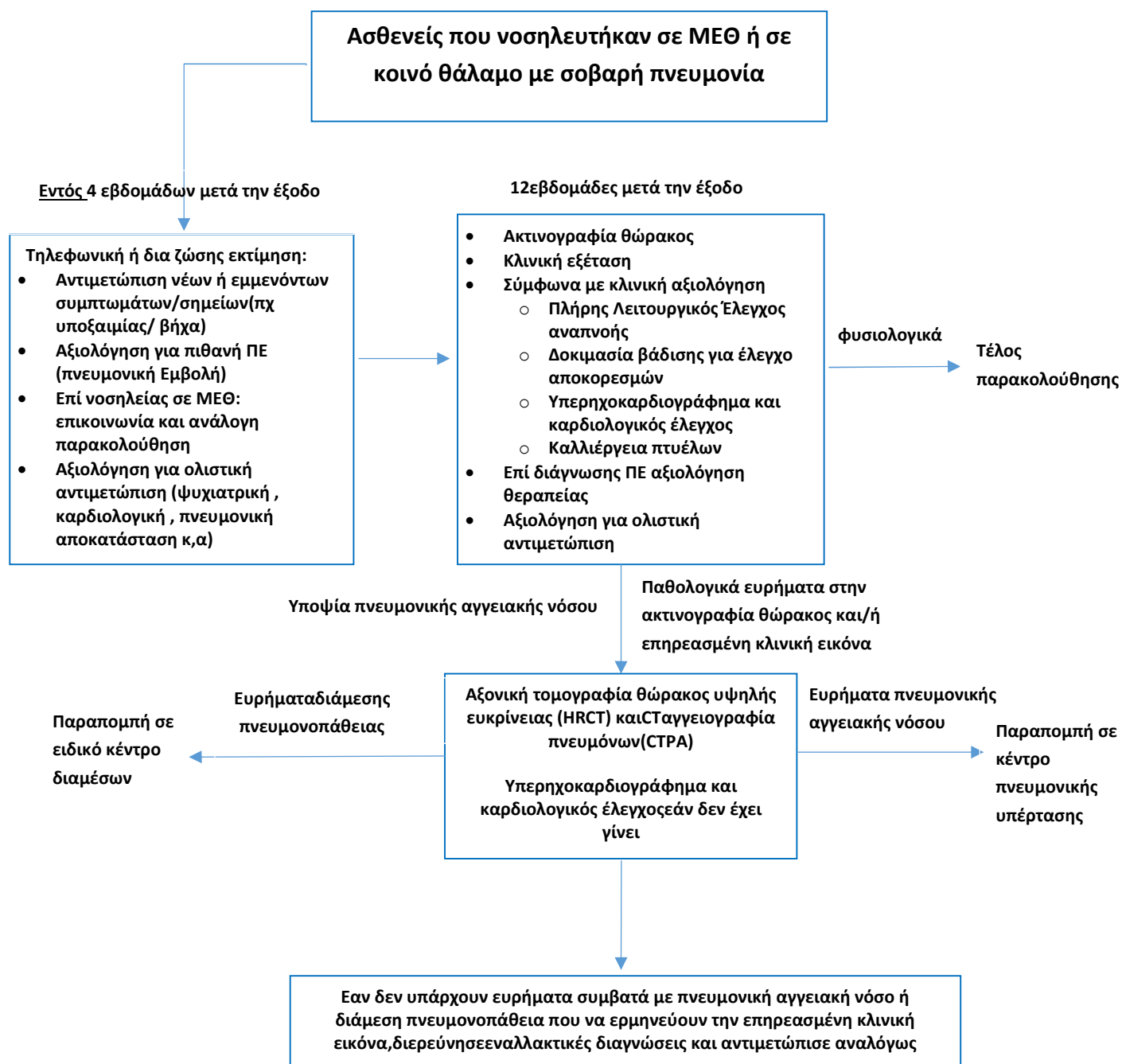
Άλλα ερωτηματολόγια για νοσήματα όπως μετατραυματικό στρες, κατάθλιψη κα. μπορεί να φανούν χρήσιμα στην κλινική πράξη

Οι ασθενείς πιθανών να χρειαστεί να υποβληθούν σε Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και CT αγγειογραφία πνευμόνων (CTPA) ενώ επί ενδείξεων ή ανάλογα με τις επιλοκές της νόσου κατά τη νοσηλεία ή το ιστορικό του ασθενούς υπερηχοκαρδιογράφημα και καρδιολογικός έλεγχος.

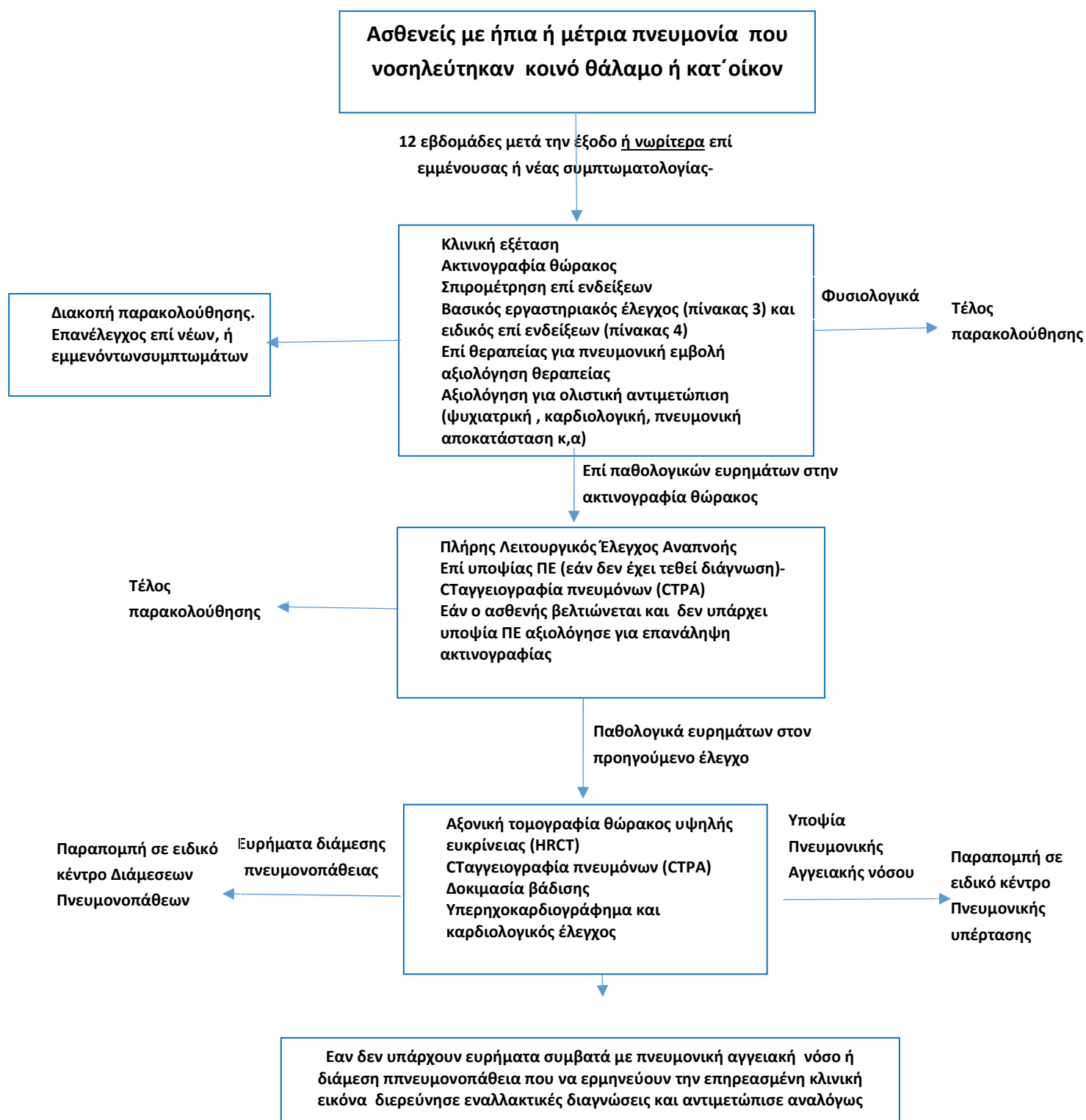
Για την παρακολούθηση των ασθενών δεν υπάρχει δοκιμασμένος αλγόριθμός. Η British Thoracic Society προτείνει έναν αλγόριθμο από τον Μάιο του 2020 βασισμένο στην βαρύτητα της πνευμονίας από COVID19 (1). Παρακάτω προτείνεται ο αλγόριθμός αυτός τροποποιημένος από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Ο 1<sup>ος</sup> αλγόριθμος αφορά ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ ή σε κοινό θάλαμο με σοβαρή πνευμονία και ο 2<sup>ος</sup> ασθενείς με ήπια ή μέτρια πνευμονία που νοσηλεύτηκαν κοινό θάλαμο ή κατ'οίκον. Ο 2<sup>ος</sup> αλγόριθμος πιθανώς να μπορεί να εφαρμοστεί και σε αρκετούς ασθενείς που παρέμειναν κατ'οίκον και παρουσίασαν πνευμονική νόσο από τον ιό (που παρέμεινε αδιάγνωστη καθώς

δεν έγινε ο απαραίτητος έλεγχος), ή έπασχαν από συν-νοσηρότητες που απορρυθμίστηκαν ή τέλος ανέπτυξαν συμπτώματα που εμμένουν.

### Αλγόριθμος 1: Παρακολούθηση ασθενών με σοβαρή πνευμονία που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ ή σε κοινό θάλαμο με σοβαρή πνευμονία



**Αλγόριθμος 2: Παρακολούθηση ασθενών με ήπια ή μέτρια πνευμονία που νοσηλεύτηκαν κοινό θάλαμο ή κατ'οίκον**



## Διαχείριση ασθενών με Διάμεση πνευμονοπάθεια επαγόμενη από COVID-19

Εμμένοντα συμπτώματα, όπως βήχας και δύσπνοια στην κόπωση, μπορεί να σχετίζονται με ανάπτυξη **ινωτικής διάμεσης πνευμονοπάθειας** (7). Η έγκαιρη διάγνωση αυτής είναι καθοριστική, αν αναλογιστεί κανείς την προϋπάρχουσα εμπειρία από την Ιδιοπαθή Πνευμονική Ίνωση (8-10). Αξίζει να σημειωθεί πως ασθενείς με ιστορικό λοίμωξης από τον ιό Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) και Middle East Respiratory Syndrome (MERS) παρουσίαζαν ακτινολογικές και λειτουργικές διαταραχές σε ποσοστό 4.6% ένα χρόνο μετά τη λοίμωξη και 3.2% δεκαπέντε έτη μετά τη λοίμωξη, αντίστοιχα (11-13).

Σε μία μελέτη 114 ασθενών με ιστορικό νοσηλείας για COVID-19, το 62% παρουσίαζε κάποιου βαθμού υπολειπόμενα ακτινολογικά ευρήματα 6 μήνες μετά τη λοίμωξη (14-16). Είναι ωστόσο κεφαλαιώδους σημασίας η διάκριση των ακτινολογικών ευρημάτων σε ινωτικά και μη-ινωτικά πρότυπα. Επιπρόσθετα, αντικείμενο ερευνητικού ενδιαφέροντος εξακολουθεί να αποτελεί το αν η πνευμονική ίνωση σ' αυτούς τους ασθενείς είναι μια εγκατεστημένη ή μια δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση (17). Ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η συχνότητα πρόκλησης αυτοάνοσων φαινομένων από την COVID-19.

Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που θα αναπτύξει ινωτική διάμεση πνευμονοπάθεια επαγόμενη από την COVID-19 δεν έχει προς το παρόν προσδιοριστεί από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.

### Παράγοντες κινδύνου

Παρόλου που ακόμα και ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν αλλοιώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη της περιλαμβάνονται: ηλικία >50 έτη, άρρεν φύλο, διάρκεια νοσηλείας > 3 εβδομάδες, εμμένουσα δύσπνοια και ταχυκαρδία, εκτεταμένα ακτινολογικά διηθήματα κατά τη νοσηλεία και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού (3, 14-16, 8, 9).

Με βάση τα παραπάνω, στους προηγούμενους αλγόριθμους προτείνεται εκτός από την κλινική αξιολόγηση και η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος σε όλους τους ασθενείς που εκδήλωσαν πνευμονία, 12 εβδομάδες μετά τη νόσηση. Συμπληρωματικά, κατά την κρίση του κλινικού ιατρού, προτείνεται η διενέργεια πλήρους λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού, δοκιμασίας εξάλεπτης βάδισης (6MWT), καλλιέργειας πτυέλων ή διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς (16). Εν συνεχεία, ανάλογα με τα ευρήματα του αρχικού ελέγχου, οι ασθενείς μπορεί να υποβάλλονται σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος (HRCT ή/και CTPA) ή να μη χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Επισημαίνεται πως η αξιολόγηση ύπαρξης διάμεσης πνευμονοπάθειας με απλή ακτινογραφία θώρακος μπορεί να υποεκτιμά την έκταση των ευρημάτων. Κρίνεται σκόπιμο ακόμη να τονιστεί η κατά περιπτώσεις ανεπάρκεια της απλής σπιρομέτρησης να εκτιμήσει την αναπνευστική λειτουργία των νοσούντων από COVID-19, δεδομένου ότι η συχνότερα ανευρισκόμενη διαταραχή στους ασθενείς αυτούς είναι μειωμένη διαχυτική ικανότητα (DLCO) (6). Τέλος, είναι σημαντικό να δίνεται έμφαση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, καθώς η υπάρχουσα βιβλιογραφία καταγράφει σημαντικούς περιορισμούς της, σε ποσοστό έως και 44% των ασθενών, 60 μέρες μετά τη λοίμωξη (20).

**Σύσταση 1:** Όλοι οι ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα, αδυναμία, και καταβολή, κατά τη διάρκεια της ηρεμίας ή της άσκησης, οφείλουν να απευθύνονται σε εξειδικευμένο πνευμονολογικό κέντρο εστιασμένο στην παρακολούθηση και αντιμετώπιση ασθενών με COVID-19 ή στον θεράποντα πνευμονολόγο τους ο οποίος θα τους υποβάλλει στον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο και στη συνέχεια ανάλογα με τα ευρήματα θα τους παραπέμπει στο εξειδικευμένο πνευμονολογικό κέντρο για περαιτέρω αντιμετώπιση. Συστήνεται όλοι οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονίας από COVID-19 και παθολογικά ευρήματα στον διαγνωστικό αλγόριθμο συμβατά με διάμεση πνευμονοπάθεια να υποβάλλονται σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), αξιολόγηση δύσπνοιας, πλήρη λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης σε χρονικό διάστημα 12 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2. Ένας δεύτερος ακτινολογικός και λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού δύναται να πραγματοποιείται στους 6 μήνες σε μία μειοψηφία ασθενών (5-10%) με ευρήματα ινωτικής διάμεσης πνευμονοπάθειας (βρογχιεκτασίες εξ' έλξεως, κηρύθρα, δικτυωτό πρότυπο), ιδίως σε ασθενείς άνω των 50 ετών, με ιστορικό νοσηλείας άνω των 2 εβδομάδων, ιστορικό διασωλήνωσης και εμμένοντα συμπτώματα όπως δύσπνοια κοπώσεως ή και ηρεμίας, ταχυκαρδία, αδυναμία, καταβολή. Ανοσολογικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιείται κατά την κρίση του κλινικού ιατρού και επί ύπαρξης κλινικών σημείων ενδεικτικών αυτοάνοσου νοσήματος.

### **Θεραπεία της επαγόμενης από COVID-19 διάμεσης πνευμονοπάθειας**

Η μειοψηφία των ασθενών με COVID-19 - περίπου 40% - παρουσιάζει εμμένουσες λειτουργικές και ακτινολογικές διαταραχές σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών μετά τη λοίμωξη. Τα ακτινολογικά ευρήματα μπορεί να αφορούν σε μη-ινωτικό ή ινωτικό πρότυπο. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των περιπτώσεων μη-ινωτικού απεικονιστικού προτύπου (θολή ύαλος, πυκνωτικά διηθήματα), θέση μπορεί να έχουν τα από του στόματος κορτικοειδή με μη επαρκή όμως βιβλιογραφική τεκμηρίωση στη παρούσα φάση, ενώ στις περιπτώσεις ινωτικού απεικονιστικού προτύπου (βρογχιεκτασίες εξ' έλξεως, κηρύθρα, δικτυωτό πρότυπο) θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα χορήγησης αντι-ινωτικής αγωγής.

Η θεραπεία με από του στόματος κορτικοειδή για τρεις εβδομάδες οδήγησε σε κλινική, λειτουργική και ακτινολογική βελτίωση (δύσπνοια, FVC%pred και DLCO%pred., εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, θολή ύαλος, πυκνωτικά διηθήματα), όπως δείχθηκε σε μια κοορτή 30 ασθενών με ιστορικό λοίμωξης COVID-19(6). Η ιδανική δόση και διάρκεια χορήγησης γι' αυτούς τους ασθενείς μένει να διευκρινιστεί. Μία τυχαιοποιημένη μελέτη στοχεύει στη σύγκριση της σταδιακά μειούμενης δόσης των 40 mg έναντι της σταθερής δόσης 10 mg πρεδνιζολόνης, ανά ημέρα, για έξι εβδομάδες (NCT04657484). Δεδομένης της επιτυχίας των κορτικοειδών στην οξεία φάση, τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης αναμένονται με ενδιαφέρον(21). Από την άλλη πλευρά, άγνωστος παραμένει ο ρόλος των από του στόματος κορτικοειδών στην αποτροπή εγκατάστασης πνευμονικής ίνωσης σε ασθενείς με COVID-19(22). Τέλος, εφίσταται η προσοχή για τις δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη χρήση κορτικοστεροειδών, όπως η υπεργλυκαιμία, η καθυστερημένη ικκή κάθαρση, η ανοσοκαταστολή και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια(23).

Σχετικά με τα αντι-ινωτικά ιδιοσκευάσματα (πιρφενιδόνη, νιντεντανίμπη), τα δεδομένα είναι προς το παρόν λιγοστά. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της πιρφενιδόνης διερευνάται στην οξεία φάση του ARDS από SARS-CoV-2, τόσο με τη χορήγηση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (NCT04653831), όσο και σε εισπνεόμενη μορφή(NCT04282902)(24). Μένει να απαντηθεί αν η έγκαιρη χορήγηση αντι-ινωτικών



μπορεί να αποτρέψει την εγκατάσταση μόνιμων πνευμονικών βλαβών σε ασθενείς με COVID-19, δεδομένου του ανοσοτροποποιητικού/αντι-ινωτικού ρόλου αυτών των φαρμάκων και της αποτελεσματικότητάς τους σε πολλές άλλες μορφές πνευμονικής ίνωσης (25-28). Για το λόγο αυτό, τα αποτελέσματα των εν εξελίξει μελετών χρήσης της νιντεντανίμπης και της πιρφενιδόνης σε ασθενείς με πνευμονική ίνωση επαγόμενη από την COVID-19 (NCT04541680, NCT04607928) αναμένονται με ενδιαφέρον.

**Σύσταση 2:** Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εγκατεστημένη γνώση υπέρ της χορήγησης συγκεκριμένου ιδιοσκευάσματος σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια επαγόμενη από COVID-19. Η χορήγηση κορτικοειδών ή αντι-ινωτικών ενδεχομένως να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα και σημαντικές λειτουργικές/ακτινολογικές διαταραχές. Η απόφαση για κάποια εξ' αυτών των φαρμακευτικών επιλογών θα πρέπει να λαμβάνεται μετά από εξατομικευμένη προσέγγιση. Σε συμπτωματικούς ασθενείς με επηρεασμένο πλήρη λειτουργικό έλεγχο (FVC%pred<70, DLCO%pred<70) και ακτινολογικά διηθήματα θαμβής υάλου, σε συνδυασμό με δικτυωτό πρότυπο που καταλαμβάνει >30% του πνευμονικού παρεγχύματος, συνιστάται έναρξη κορτικοειδών για 6 εβδομάδες (πρεδνιζολόνη 40mg/μεθυπρεδνιζολόνη 32 mg με σταδιακή μείωση ανά εβδομάδα, π.χ. 4 mg μεθυπρεδνιζολόνη /εβδομάδα, προφύλαξη με τριμεθοπρίμη/σουλφομεθοξαζόλη επί φυσιολογικής G6PD, έλεγχος για φυματίωση και ηπατίτιδες) και επανέλεγχος σε 6-12 εβδομάδες. Η παραπάνω θεραπευτική προσέγγιση χρειάζεται ιατρική βιβλιογραφική τεκμηρίωση. Στην περίπτωση που σ' εκείνο το χρονικό σημείο παρατηρείται δικτυωτό πρότυπο που καταλαμβάνει >30% του πνευμονικού παρεγχύματος, συνιστάται αξιολόγηση του ενδεχόμενου έναρξης αντι-ινωτικής αγωγής και επανέλεγχος όλων των προαναφερθεισών παραμέτρων σε 6 μήνες.

### **Πνευμονική αποκατάσταση**

Εκτός από τη φαρμακευτική θεραπεία, ιδιαίτερη μνεία αξίζει να γίνει στο σημαίνοντα ρόλο της πνευμονικής αποκατάστασης των ασθενών μετά από COVID-19 νόσηση. Σχεδιασμένα με γνώμονα τη βελτίωση της φυσικής και ψυχολογικής κατάστασης των νοσούντων, τα ολοκληρωμένα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης απαρτίζονται από ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης, αερόβια γυμναστική, φυσικοθεραπεία του αναπνευστικού, διαιτητική καθοδήγηση και ψυχολογική υποστήριξη. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με δύσπνοια κατά την ήπια άσκηση, εύκολη κόπωση, αδυναμία, καταβολή, μυοσκελετικό άλγος για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών μετά τη νόσηση από COVID-19, ωφελούνται από προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης. Πιο συγκεκριμένα, επιτυγχάνουν μέσω αυτών σημαντική κλινική και λειτουργική βελτίωση, η οποία αντικατοπτρίζεται σε ανάλογα οφέλη στην ποιότητα ζωής τους, με αποτέλεσμα την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη επάνοδο στην καθημερινότητα και εργασία τους. Για τον λόγο αυτό, προτείνεται η παραπομπή των ασθενών με παρατεταμένη κλινική συμπτωματολογία σε εξειδικευμένα πνευμονολογικά κέντρα ικανά να υποστηρίξουν ολοκληρωμένα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης (29).

**Σύσταση 3:** Κάθε ασθενής με εμμένουσα κλινική συμπτωματολογία δύσπνοιας, εύκολης κόπωσης, αδυναμίας, καταβολής και μυοσκελετικών αλγών αναμένεται να ωφεληθεί σημαντικά από προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης, τόσο κλινικά, όσο και λειτουργικά και ψυχολογικά. Το γεγονός αυτό θα βελτιώσει την ποιότητα ζωής του και θα οδηγήσει στην ταχύτερη και αποτελεσματικότερη επάνοδό του στην εργασία και στις καθημερινές του δραστηριότητες. Ειδικά τα άτομα με σοβαρή/πολλαπλή συμπτωματολογία, με σοβαρή νόσηση, παρατεταμένη νοσηλεία, εισαγωγή στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

ή/και αντιμετώπιση με επεμβατικό ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή οξυγόνο σε υψηλές πυκνότητες (π.χ. HFNC), θα πρέπει να έχουν προτεραιότητα στην ένταξη σε αυτά τα προγράμματα. Απαραίτητη για αυτόν τον σκοπό είναι η δημιουργία των απαραίτητων υποδομών τόσο με υλικοτεχνικό εξοπλισμό όσο και με εξειδικευμένο προσωπικό (ιατροί, νοσηλεύτες, φυσικοθεραπευτές, εργοφυσιολόγοι) σε περισσότερα νοσηλευτικά ιδρύματα της χώρας που θα μπορέσουν να υποστηρίξουν προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης με σκοπό την αντιμετώπιση των δυσμενών όψιμων επιπλοκών του μετά-COVID19 συνδρόμου

**Το παρόν κείμενο παρουσιάζεται μόνο ως βοήθημα για τον ιατρό και κυρίως το Πνευμονολόγο που αντιμετωπίζει Post-COVID-19 ασθενείς και δεν υποκαθιστά την εξατομικευμένη προσέγγιση που πρέπει να έχει για κάθε ασθενή. Καμία σύσταση δεν πρέπει να εφαρμόζεται καθολικά σε όλους τους ασθενείς και καμία κλινική πράξη δεν πρέπει να μην εκτελείται ή να καθυστερεί επειδή δεν περιλαμβάνεται στους παρόντες αλγόριθμους**

### **Βιβλιογραφία**

1. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Bmj*. 2021;372:n136.
2. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance, Centers for Disease Control and infection, <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-index.html><sup>i</sup>
3. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. *et al*. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* **27**, 601–615 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
4. George PM, Barratt SL. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. 2020;75(11):1009-16.
5. Chopra, V., Flanders, S. A. & O'Malley, M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* <https://doi.org/10.7326/M20-5661> (2020).
6. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, Hu P, Guo L, Liu M, Xu J, Zhang X, Qu Y, Fan Y, Li X, Li C, Yu T, Xia J, Wei M, Chen L, Li Y, Xiao F, Liu D, Wang J, Wang X, Cao B. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):747-758. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4. PMID: 34454673; PMCID: PMC8389999.
7. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. 2020;56(5).
8. Hunninghake GM. Interstitial lung abnormalities: erecting fences in the path towards advanced pulmonary fibrosis. *Thorax*. 2019;74(5):506-11.
9. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(8):750-2.
10. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806.

11. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Research*. 2020;8(1):8.
12. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clinical medicine (London, England)*. 2021;21(1):e68-e70.
13. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *The Indian journal of radiology & imaging*. 2017;27(3):342-9.
14. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E, Pou-Aguilar YN, Wong AW, Milne KM, et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2021;288:103644.
15. Han X, Fan Y, Alwalid O. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. 2021;299(1):E177-e86.
16. Shah AS, Wong AW, Hague CJ, Murphy DT. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. 2020.
17. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. 2020;202(12):1656-65.
18. Wells AU, Devaraj A, Desai SR. Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties. 2021;299(1):E216-e8.
19. Karampitsakos T, Akinosoglou K, Papaioannou O, Panou V, Koromilias A, Bakakos P, et al. Increased Red Cell Distribution Width Is Associated With Disease Severity in Hospitalized Adults With SARS-CoV-2 Infection: An Observational Multicentric Study. *Frontiers in medicine*. 2020;7:616292.
20. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021;27(2):258-63.
21. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704.
22. Raghu G, Anstrom KJ, King TE, Jr., Lasky JA, Martinez FJ. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2012;366(21):1968-77.
23. Cano EJ, Fonseca Fuentes X, Corsini Campioli C, O'Horo JC, Abu Saleh O, Odeyemi Y, et al. Impact of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1019-40.
24. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):807-15.
25. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(18):1718-27.
26. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2518-28.
27. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(2):147-57.
28. Karampitsakos T, Torrisi S, Antoniou K, Manali E, Korbila I, Papaioannou O, et al. Increased monocyte count and red cell distribution width as prognostic biomarkers in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiratory research*. 2021;22(1):140.

29. Sun T, Guo L, Tian F, Dai T, Xing X, Zhao J, et al. Rehabilitation of patients with COVID-19. *Expert Rev Respir Med*. 2020;14(12):1249-56.
-