

Dolgoročne posledice covid-19 – DOLGI COVID

Prof. dr. Janez Tomažič, dr. med., Klinika za infekcijske bolezni in vročinska stanja, UKCL, Medicinska fakulteta, UL, Japljeva 2, 1525 Ljubljana janez.tomazic@kclj.si

Kaj je dolgi covid

Pri Svetovni zdravstveni organizaciji (SZO) dolgi covid opredeljujejo kot nadaljevanje ali pojav novih simptomov in znakov tri mesec po okužbi s SARS-CoV-2 ob pogoju, da te težave trajajo vsaj 2 meseca in vzročno ni druge razlage, ki bi pojasnile te simptome. Najbolj racionalna in uporabna je definicija ameriškega Centra za preventivo in nadzor bolezni (CDC): novi, ponavljajoči se, ali vztrajajoči simptomi in znaki, ki so prisotni še štiri ali več tednov po okužbi s SARS-CoV-2 in niso posledica drugih bolezni.

Pojavnost dolgega covida

V obdobju 2020 do 2021 ocenjujejo, da je bilo na svetu 145 milijonov novih primerov dolgega covida, 51 milijonov v letu 2020 in 94 milijonov v letu 2021. Od tega je bilo 90 % pri ne hospitaliziranih osebah in 64 % pri ženskah. V državah Evropske skupnosti ocenjujejo, da je bilo v letu 2020 do 2021 skupno 5,6 milijonov oseb z dolgim covidom, v letu 2022 pa predvidevajo, da jih bo 8 milijonov. Glede na raziskavo iz Velike Britanije (do sedaj edina primerjalna raziskava med obdobjem omikrona in prejšnjimi različicami) je v obdobju omikrona pojavnost dolgega covida 4,5 %, kar je 2-3 krat manj kot v obdobju različice delta, vendar pa so absolutne številke podobne, ker je pojavnost covid-19 v obdobju različice omikron zaradi »imunskega pobega« večja, kot je bila v obdobju pred omikronom. Pri CDC ocenjujejo, da je imelo oziroma ima približno 18,5 milijonov odraslih Američanov (7,3 %) dolgi covid. V Sloveniji nimamo svojih podatkov, verjetno pa je kumulativna številka okrog 100.000. Povečano tveganje za dolgi covid je pri ženskah, pri oseba s komorbidnostmi in pri necepljenemu prebivalstvu. Večina primerov dolgega covida je med delovno aktivnim prebivalstvom.

Vzrok(i) dolgega covida

Vzrok dolgega covida ni znan, verjetno gre za več patofizioloških mehanizmov. Pomembno vlogo ima kronično vnetje, ki je posledica motenj v delovanju imunskih odzivov po prebolelem covid-19. To vztrajajoče vnetje nizke stopnje ima škodljiv vpliv na številne organe. Manj pomembni so neposredni učinki samega SARS-CoV-2 ali drugih mikroorganizmov. Verjetno

imajo pomembno vlogo tudi avtoimunska protitelesa, ki tudi nastajajo zaradi disregulacije imunskega sistema in organizem prepozna lastna tkiva in organe kot tujke. Pri nekaterih pacientih gre za večorgansko mikrovaskularno bolezen, povzročeno z imunsko posredovano mikrotrombozo (drobni krvni strdki v malih arterijah) in endotelno disfunkcijo (motnje v delovanju celic, ki obdajajo lumen arterij), nekateri pa imajo s covidom povzročene nevrološke okvare, še posebno disregulacijo avtonomnega živčevja (t. i. disautonomija), ki nadzoruje nekatere funkcije, kot je na primer utrip srca ali telesna temperatura.

Simptomi in znaki dolgega covid

Značilno za long covid so splošni in organsko specifični simptomi in znaki, ki lahko povzročajo motnje dnevnih aktivnosti, kot so umivanje, oblačenje, zmanjšanje telesnih in mentalnih zmogljivost, nezmožnost dela v službi in doma itd. ter posledično slabšo kvaliteto življenja. Prizadetih je več organov, včasih pa prevladuje samo en organski sistem (npr. srčno-žilni). Dolgi covid pogosto poteka v valovih, včasih z izrazitimi poslabšanji, podobno kot pri avtoimunskih obolenjih. Glede na obsežnejše epidemiološke raziskave obstajajo trije fenotipski podtipi (angl. clusters) dolgega covid, to je skupin pacientov s podobnimi težavami. Ti so kognitivni tip, srčno-pljučni tip in mišično-skeletni tip. Za prvega so značilne predvsem motnje kratkotrajnega spomina, motnje koncentracije in pozornosti, mentalna upočasnjenost in utrujenost, problem reševanja problemov in funkcioniranja (angl. brain fog), glavobol, motnje spanja itd., za drugega bolečine v prsnem košu (kot bi jim slon sedel na prsnem košu), zasoplost (občutek, da po vdihu ne dobijo dovolj zraka), palpitacije (razbijanje in neenakomerno bitje srca) itd., za tretjega pa bolečine po celem telesu. Pri vseh, še posebno pri tretjem tipu, je prisotna utrujenostjo ter nihajoče razpoloženje in počutje ter emocionalna nestabilnost. Utrujenost je včasih tako ekstremna, da pacienti ne morejo dvigniti niti žlice ali pa to doživljajo kot najhujši »jet lag« ali kot najhujšega »mačka«, ki so ga kdaj koli imeli. Zaradi izrazite telesne nezmogljivosti take osebe pogosto preležijo cele dneve in se zbujajo utrujeni, neprespani. Opisujejo utrujenost že po minimalnem telesnem naporu (angl. Post-Exertional Malaise, okr. PEM oz. post-exertional neuroimmune exhaustion) ali težave, ki so opredeljene s poslabšanjem simptomov po telesnem ali psihičnem naporu z značilno pojavnostjo 12 do 48 ur po aktivnosti in trajajo nekaj dni ali (redko) tednov (angl. Post-Exertional Symptome Exacerbation, okr. PESE). Skratka, utrujenost, ki se ne popravi po počitku in spanju, utrujenost, ki se lahko pojavi po navideznem izboljšanju in osebo »zapelje« v rahlo pretiravanje glede telesne aktivnosti, nato pa ponovno pade v prepad utrujenosti in se telesno in mentalno zlomi

(angl. crash) ... Znan je tudi sindrom posturalne ortostatske tahikardije (angl. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome, okr. POTS), ko osebe, ki se usedejo ali vstanejo dobijo napad hitrega bitja srca s pogosto posledično omotico (sobno vrtenje) in omedlevico. Ali pa post-travmatska stresna motnja (angl. Post-Traumatic Stress Disorder okr. PTSD), ki jo sproži nek strašljiv dogodek, ki smo ga doživeli ali smo mu bili priča. Oseba doživlja hude spominske prebliske (angl. flashbacks), nočne more, hudo tesnobo in nenadzorovane misli, vezane na travmatičen dogodek. Pogosto so prisotne tudi duševne težave, kot sta depresija in anksioznost, ki so lahko neposredno povezane z dolgim covidom ali pa posredno zaradi vseh posledic zmanjšanja kvalitete življenja, izgube službe, finančnih težav itd. Sicer je pri dolgem covidu opisanih več kot 200 različnih težav, simptomov in znakov, ki bolj ali manj zmanjšajo kvaliteto življenja. Pri nekaterih srčno-pljučnih, nevroloških in mentalnih težavah je treba ukrepati hitro, saj so lahko v ozadju nevarne bolezni, ki jih zmotno pripišemo dolgemu covidu. To so na primer bolečina v prsnem košu pri naporu, hitro bitje srca v mirovanju ali pri minimalnem naporu ($> 100/\text{min.}$), izguba zavesti pri naporu, nenadna in slabšajoča se dispneja, nenadna zmedenost, poslabšanje depresije, anksioznosti, samomorilne misli itd. Dolgi covid ima očitna, a ne dovolj preučena prekrivanja s sindromom kronične utrujenosti in mialgičnim encefalomyelitisom.

Različne težave, še posebno utrujenost, lahko vztrajajo po številnih infekcijskih boleznih, predvsem po virusnih okužbah. Zakaj se pri določenih posameznikih razvije dolgi covid, medtem ko se drugi pozdravijo zelo hitro, ni znano. Predvsem je zaskrbljujoče dejstvo, da huje prizadene mlajše, aktivne osebe, ki pogosto takoj po preboleli okužbi prehitro postanejo preveč telesno aktivne in pa osebe z veliko stresa v vsakdanjem življenju. Seveda je dolgi covid pogostejši pri pacientih, ki so preboleli hudo obliko bolezni, ki so bili hospitalizirani, še posebno, če so bili v enoti intenzivnega zdravljenja. Pri takih pacientih pogosteje pride do poškodb organov (pljuča, srčno-žilni sistem, osrednje živčevje, ledvica itd.), do krvnih strdkov, nevropatije (miopatije) kritično bolnega itd. in je potrebno zdravljenje in rehabilitacija pri določenih specialistih in v različnih rehabilitacijskih centrih. Če pa pogledamo absolutne številke, pa je dolgi covid daleč najpogostejši pri osebah, ki so prebolele blago do zmerno obliko bolezni in hospitalizacija ni bila potrebna, ker te osebe predstavljajo večino okuženih.

Potek dolgega covid

Potek bolezni je zelo variabilen. Približno $2/3$ pacientov ozdravi v obdobju treh mesecev po začetku covid-19, nekateri delno okrevajo s stabilizacijo simptomov, ki še trajajo, pri nekaterih

pa gre za valujoč in nihajoč potek bolezni, ki se poslabša po telesnem in mentalnem naporu. Pri 15 % so simptomi prisotni še po enem letu.

Preventiva

Pri osebah, ki so bile popolno cepljene je pojavnost dolgega covid-19 štiri krat manjša. Če je dolgi covid že prisoten, cepljenje včasih omili simptome in zato se je treba pogovoriti z osebami, ki niso bile popolno cepljene. Vloga zgodnjega zdravljenja covid-19 s protivirusnimi zdravili (prvih 5 do 7 dni po začetku bolezni) na pojavnost dolgega covid-19 še ni razjasnjena, na voljo ni veliko raziskav. Omenjam raziskavo z zdravilom remdesivir, ki za blizu 40 % zmanjša pojavnost dolgega covid-19. Čakamo še rezultate z zdraviloma nirmatrelvir/ritonavir in molnupiravir, ki jih pričakujemo spomladi 2023.

Katere preiskave je treba narediti pri pacientih z dolgim covidom

Na voljo ni diagnostičnega testa za opredelitev dolgega covid-19, ni tudi standardnega protokola za nabor diagnostičnih preiskav. Pristop je individualen glede na težave, ki jih oseba ima. Treba je izključiti morebitno temeljno bolezen (to velja že glede definicije bolezni). Posebno pri osebah, ki so prebolele blag/zmeren covid-19 se najpogosteje izkaže, da imajo le funkcionalne motnje in da so vse laboratorijske, slikovne (npr. magnetna resonanca, PET CT) in druge, tudi zelo natančne in usmerjene preiskave (npr. koronarografija, endoskopske preiskave), v normalnih območjih.

Zdravljenje

Podobno kot pri diagnostičnih testih tudi pri zdravljenju nimamo na voljo standardnih protokolov. Pomembni so programi okrevanja in rehabilitacije z namenom izboljšanja telesnega in mentalnega zdravljenja. Med najuspešnejšimi so že znani programi pljučne in kardiovaskularne rehabilitacije, ki se izvajajo v mreži zdravstvenih domov po Sloveniji. Potrebne so prilagoditve za osebe z dolgim covidom, pri katerih je posebej izražena utrujenost, PEM, PESE, POTS, PTSD, kognitivne motnje itd. Pomemben je interdisciplinarni pristop. Številni pacienti potrebujejo kardiologa, pulmologa, nevrologa, psihiatra, kliničnega psihologa itd. za izključitev druge bolezni ali za zdravljenje težav, povezanih z dolgim covidom. Pri številnih se izkaže, da gre (le) za funkcionalne motnje, a vseeno potrebujejo pomoč različnih specialistov in zagotovilo, da bodo težave sčasoma prešle. Pri nekaterih je to obdobje zelo dolgo in zahteva strpno in empatično okrevanje, načrtovanje realnih ciljev, pomoč ustrezno izobraženih fizioterapevtov (načrtovane in nadzorovane telesne aktivnosti), delovnih terapevtov, psihološko pomoč (na primer kognitivno-vedenjsko zdravljenje), ocenjevanje mentalnega

počutja ter ev. zdravljenja depresije in anksioznosti itd. Pomembno je tudi urejanje bolniškega staleža in pravilno beleženje ter šifriranje diagnoze. Vse to zahteva primerno strukturno organiziranost zdravstvene dejavnosti, predvsem na primarnem nivoju, določen čas, ki ga potrebuje zdravnik, da se poglobi v paciente s temi problemi. Pomembno je tudi simptomatsko zdravljenje s paracetamolom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili proti vročini in bolečinam, antihistaminiki (H1 in H2 blokatorji) itd.

Tovrstne pomoči pomagajo številnim pacientom z dolgim covidom, žal pa ne vsem. Pri nekaterih težave vztrajajo in se morajo navaditi živeti z omejeno življenjsko energijo, z utrujenostjo, bolečinami, težavami z dihanjem, kognitivnimi omejitvami, občasnimi vzplamtjenji boleznimi, skratka, življenje se jim obrne na glavo.

Pri teh osebah so opisani številni pristopi za izboljšanje njihovega funkcionalnega stanja, kot so različne diete in različni prehrabni dodatki (npr. CBD konopljinu oje), vitamini, minerali, različne masaže, postenje, hladne prhe, savne, bioresonanca, hiperbarična komora, akupunktura, blokada ganglijev (stelatnih) simpatičnega živčevja ter različna zdravila, ki zmanjšajo vnetje v organizmu obolelega. Poskušajo z imunomodulatornimi učinkovinami, ki spreminjajo imunske odzive in zavirajo produkcijo avtoimunskih protiteles ali zavirajo njihovo delovanje.

Skupna značilnost vseh teh pristopov je, da ni kontroliranih kliničnih raziskav in zato vse temelji na teoretskih predpostavkah patogenetskih mehanizmov in na opisih anekdotičnih primerov. Opisani so poizkusi z nizkimi odmerki naltreksona (1 do 4 mg/dnevno), glukokortikoidi, intravenskimi imunoglobulini, zdravilom rintatolimod, učinkovino fluvoksamin ter substancami za odstranjevanje avtoprotiteles kot sta BC 007, RCLV-132 itd. Za zdravljenje »možganske megle« preskušajo učinkovino peksidartinib, ki zavira mikroglijo v osrednjem živčevju in tako teoretično zmanjša imunsko posredovane motnje.

Nekateri »Post covid-19 centri« pa se ukvarjajo z nevarnimi »zadavljenji« kot so zdravila proti strjevanju krvi (klopidogrel, heparin, direktna oralna antikoagulantna zdravila, kot je npr. apiksaban) – včasih kombinacija vseh treh (nevarnost krvavitev!), plazmaferezo in imunoabsorbpcijo (odstranjevanje avtoprotiteles iz krvi) ter »pranje krvi« s HELP aferozo (odstranitev lipidov in proteinov iz krvi) – nevarnost dodatnih okužb zaradi slabljenja imunskih odzivov.

Ta čudežna zdravila in postopki zdravljenja se prodajajo na podlagi »hipoteze upanja«. S tem se lomijo profesionalni in etični standardi, pacienti so izpostavljeni lažnim obljubam in

tveganjem dodatnega poslabšanja zdravstvenega stanja. Kljub temu pa je viden obup posameznikov, ki se odločajo za draga tovrstna preizkusna zdravljenja ali samozdravljenja v upanju, da si povrnejo vsaj del telesne in duševne moči.

Zaključek

Pri osebah z dolgim covidom je potrebna izdatna pomoč svojcev, zdravnikov in družbe. Potrebno je razumevanje in s tem se zmanjšuje tudi stigma, ki je povezana s pojavom te bolezni.

Potrebno je več znanja in raziskav, kar bo prispevalo k boljšim ukrepom, ki ne bodo samo podporni in bodo pomagali tudi pri razumevanju drugih postinfekcijskih sindromov in sindroma kronične utrujenosti. Trenutno v svetu poteka 75 kliničnih raziskav za preprečevanje in obvladovanje dolgega covida. Bodimo optimisti.

Literatura

1. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, et al. Long covid — an update for primary care. *BMJ* 2022; 378: e072117; doi: 10.1136/bmj-2022-072117.
2. Seeßle J, Waterboer T, Hippchen T, et al. Persistent Symptoms in Adult Patients 1 Year After Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2022; doi.org/10.1093/cid/ciab611.
3. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid—mechanisms, risk factors, and Management. *BMJ* 2021; 374: n1648; doi: 10.1136/bmj.n1648.
4. Fernández-de-Las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Cancela-Cilleruelo I, et al. Exploring the trajectory recovery curve of the number of post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int J Infect Dis* 2022; 117: 201–3; doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.010.
5. Robertson MM, Qasmieh SA, Kulkarni SG, et al. The epidemiology of long COVID in US adults. *Clin Infect Dis* 2022; doi: 10.1093/cid/ciac961.
6. Venkataramani V, Frank Winkler F. Cognitive Deficits in Long Covid-19. *N Engl J Med* 2022; 387: 19.
7. Malik P, Patel K, Pinto C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL) — A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2022; 94: 253–262.

8. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet* 2022; 399: 2263–4.
9. Marshall-Gradisnik S, Eaton-Fitch N. Understanding myalgic encephalomyelitis. Myalgic encephalomyelitis and Long Covid have overlapping presentation. *Science* 2022; 377: 1150–1.
10. Sivan M, Greenhalgh T, Milne R, et al. Are vaccines a potential treatment for long covid? Benefits are possible, but we need more evidence and a mechanism of action. *BMJ* 2022; 377: o988; doi: 10.1136/bmj.o988.
11. Mahase E. Covid-19: Vaccinated people are less likely to get long covid, review finds. *BMJ* 2022; 376: o407; doi: 10.1136/bmj.o407.
12. Davies M. Long covid patients travel abroad for expensive and experimental “blood washing”. *BMJ* 2022; 378: o1671; doi: 10.1136/bmj.o1671.