



Long-Post Covid

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

Ομάδα Εργασίας: Τζουβελέκης Αργύριος, Βιτωράκης Στυλιανός, Καραμπιτσάκος Θεόδωρος, Σωτηροπούλου Βασιλική, Μπούτου Αφροδίτη, Δανιήλ Ζωή, Αντωνίου Αικατερίνη, Ασημάκος Ανδρέας, Σταύρου Θ. Βασίλειος, Μπούτλας Στυλιανός, Βαβουγιός Δ. Γεώργιος, Τουρλακόπουλος Κωνσταντίνος, Βογιατζής Ιωάννης, Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος, ΔΣ Ε.Π.Ε.

Ορισμός

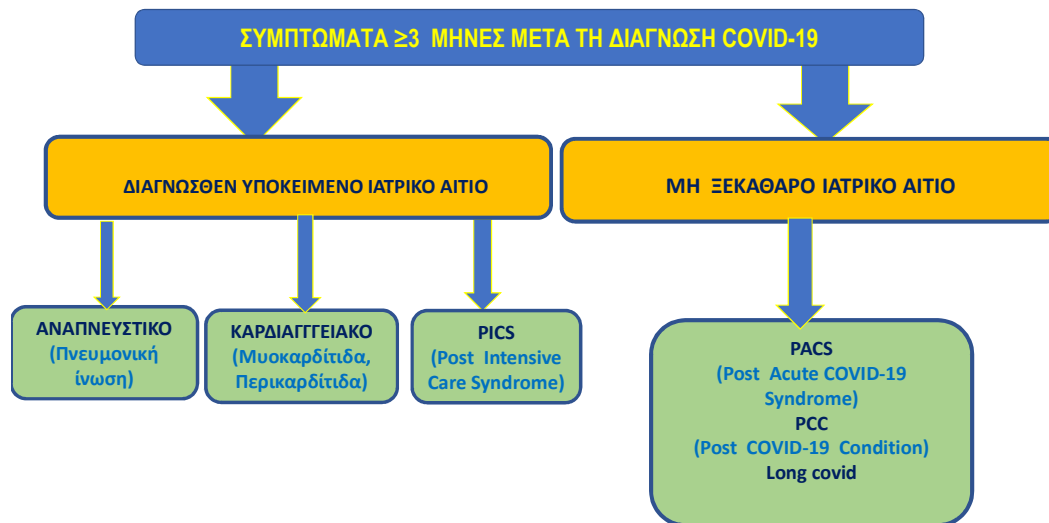
Ο όρος "σύνδρομο **Long- Covid**" περιλαμβάνει τα συμπτώματα και σημεία αλλά και τις επιπλοκές (όψιμες ή μακροχρόνιες) που **εμμένουν ή εμφανίζονται 4 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη** με SARS-COV-2.

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** (Acute Covid-19): αφορά σε σημεία και συμπτώματα **έως 4 εβδομάδες**
2. **Συνεχιζόμενη συμπτωματική Covid-19** (On going symptomatic Covid-19): αφορά σε σημεία και συμπτώματα από **4 έως 12 εβδομάδες**
3. **Μετά-Covid-19 σύνδρομο** (Post-Covid-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 long Covid περιλαμβάνει την συνεχιζόμενη συμπτωματική Covid-19 και το μετά Covid-19 σύνδρομο.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Mount Sinai, τόνισε το γεγονός ότι ο Covid-19, πέραν του είναι ιός που προσβάλλει το αναπνευστικό επηρεάζει και άλλα συστήματα. Έτσι οι ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα μετά από 3 μήνες, θα

πρέπει σαφώς να ξεκινούν το διαγνωστικό έλεγχο από το αναπνευστικό σύστημα (για την περίπτωση της επαγόμενης από Covid-19 διάμεσης πνευμονοπάθειας γίνεται ειδική αναφορά στο τέλος του κειμένου). Στην περίπτωση που ο έλεγχος του αναπνευστικού δεν καταλήξει στην επαρκή αιτιολόγηση της συμπτωματολογίας, ο έλεγχος θα πρέπει να συνεχιστεί στο καρδιαγγειακό και σε οντότητες που αναγνωρίστηκαν πρόσφατα, όπως φαίνεται στο σχήμα 1.



Σχήμα 1. Προσαρμοσμένος αλγόριθμος διαγνωστικής προσέγγισης long covid από το mount sinai (May 2020)

Το παρόν κείμενο αποτελεί συνδυασμό των οδηγιών διεθνών οργανισμών όπως το NICE (1) και το CDC (2) και ερευνητικών ομάδων (3-4) καθώς και των θέσεων της ΕΠΕ και προτείνεται μόνο ως συμπληρωματικό εργαλείο για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση των ασθενών με long- Covid σύνδρομο.

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.

Εμμένοντα συμπτώματα εμφανίζονται συχνότερα σε νοσηλευόμενους ασθενείς (Post Intensive Care Syndrome, προσβολή αναπνευστικού και καρδιαγγειακού). Ωστόσο συμπτωματολογία που επηρεάζει την ποιότητα της ζωής των ασθενών μπορεί να εμφανίζεται και σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς.

Η νόσος covid-19 πέραν του αναπνευστικού μπορεί να προσβάλλει πολλά συστήματα. Για αυτό και 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 Covid-19-Ταξινόμηση κατά σύστημα

Αναπνευστικές

Βήχας/δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και υποξαιμία
Διάμεση Πνευμονοπάθεια με μειωμένη διαχυτική ικανότητα και περιορισμό, αλλοιώσεις θαμβής υάλου και ινωτικές βλάβες στην απεικόνιση, πνευμονική εμβολή
Σχετιζόμενες με το ανώτερο αναπνευστικό και ΩΡΛ: Ανοσμία-Αγευσία.

Καρδιαγγειακές

Αίσθημα παλμών, δύσπνοια και θωρακικό άλγος
Μυοκαρδίτιδα, μυοκαρδιακή ίνωση, καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, περικαρδίτιδα, ορθοστατική υπόταση

Νεφρικές

Χρόνια νεφροπάθεια με μειωμένο EGFR έχει αναφερθεί 6 μήνες μετά

Δερματολογικές

Η τριχόπτωση είναι το κύριο σύμπτωμα και εμφανίζεται σε περίπου 20% των ασθενών
Εξάνθημα (πχ κνίδωση)

Ρευματολογικές

Αντιδραστική αρθρίτιδα, ινομυαλγία, νοσήματα συνδετικού ιστού

Ενδοκρινικές

Εμφάνιση ή επιδείνωση σακχαρώδη διαβήτη, υποθυρεοειδισμός, υποξεία θυρεοειδίτιδα, διαταραχές εμμήνου ρύσης
Νευροψυχιατρικές
Καταβολή, μυαλγίες, κεφαλαλγία, αδυναμία, διαταραχές αυτόνομου, γνωσιακές διαταραχές, διαταραχές μνήμης, οσφρητικές / γευστικές διαταραχές Ανησυχία, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, μετατραυματικό στρες (PTSD)
Αγγειακές
Θρομβοεμβολικά επεισόδια (πνευμονική εμβολή, αρτηριακή θρόμβωση, εν τω βάθειφλεβοθρόμβωση)
Ουρολογικές
Ακράτεια, σεξουαλική δυσλειτουργία
Γαστρεντερικές
Έχει παρατηρηθεί παρατεταμένη απέκκριση του ιού στα κόπρανα ακόμα και σε ασθενείς με αρνητικό ρινοφαρυγγικό επίχρισμα. Η νόσος μπορεί δυνητικά να μεταβάλει το μικροβίωμα του εντέρου και να οδηγήσει σε εμφάνιση ευκαιριακών λοιμώξεων.
Άλλα
Παρατεταμένη δεκατική πυρετική κίνηση, απώλεια βάρους, έλλειψη βιταμίνης D, αλλεργίες και σύνδρομο ενεργοποίησης μαστοκυττάρων, χρόνια άλγη, επιδείνωση συνοσηροτήτων.

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 long-Covid 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 Covid-19 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-19 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).

Πίνακας 3. Βασικός εργαστηριακός έλεγχος

Γενική αίματος, ηλεκτρολύτες, κρεατινίνη, ουρία

Γενική ούρων

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας, CPK

CRP, ΤΚΕ, φερριτίνη
Θυρεοειδικός έλεγχος (TSH, FT4)
D-dimer, ινωδογόνο
Τροπονίνη
Βιταμίνη D, Βιταμίνη B12
Πίνακας 4.Ειδικός εργαστηριακός έλεγχος
Ρευματολογικές καταστάσεις
Αντιπυρηνικά αντισώματα, ρευματοειδής παράγοντας, αντι-CCP, αντισώματα καρδιολιπίνης και CRP
Διαφοροδιάγνωση πνευμονικών ή καρδιακώνσυμπτωμάτων
B- νατριουρητικό πεπτίδιο

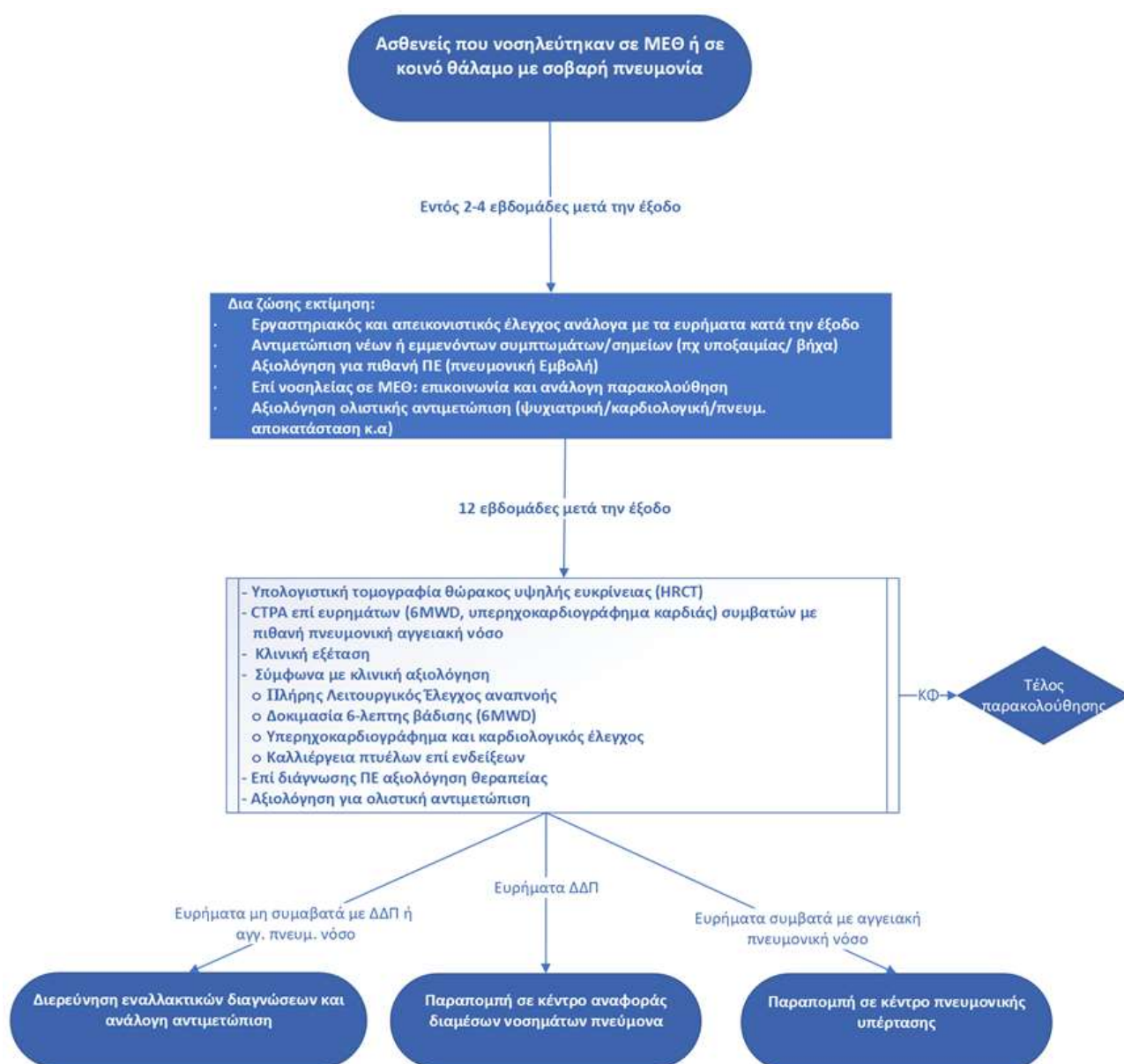
Κατά την αξιολόγηση της δύσπνοιας ασθενών συνιστάται η χρήση ερωτηματολογίων πχ mMRC και δοκιμασιών όπως της 6MWT.

Άλλα ερωτηματολόγια (μετατραυματικό στρες, κατάθλιψη, διαταραχές ύπνου, στρες). μπορεί να φανούν χρήσιμα στην κλινική πράξη(35)

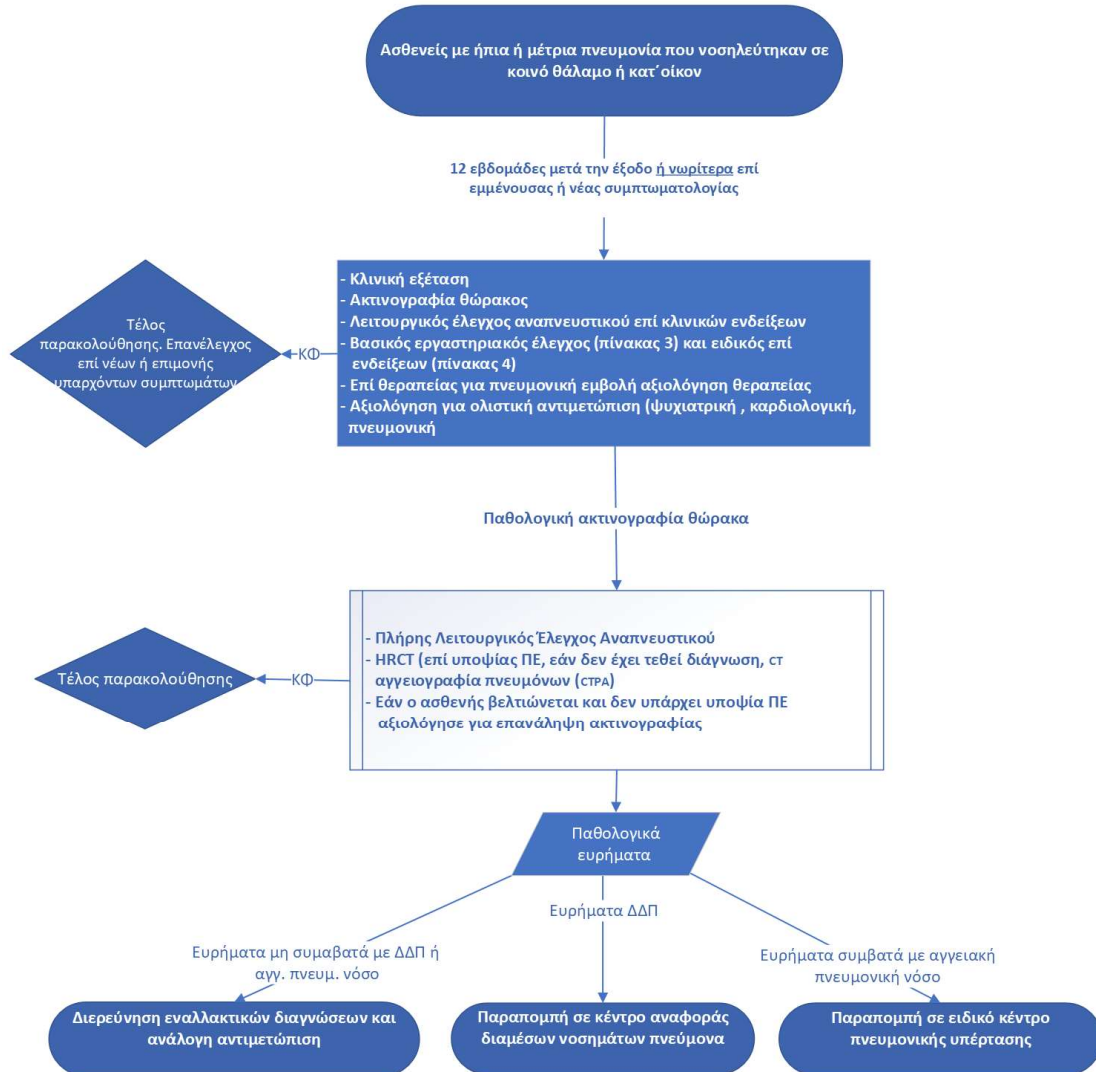
Οι ασθενείς πιθανόν να χρειαστεί να υποβληθούν σε Αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) και CT αγγειογραφία πνευμόνων (CTPA) ενώ επί ενδείξεων ή ανάλογα με τις επιπλοκές της νόσου κατά τη νοσηλεία ή το ιστορικό του ασθενούς υπερηχοκαρδιογράφημα και καρδιολογικός έλεγχος. Ο υπέρηχος πνεύμονα μπορεί να βοηθήσει στην εκτίμηση των εμμενουσών βλαβών μετά από πνευμονία Covid-19 (36).

Για την παρακολούθηση των ασθενών δεν υπάρχει δοκιμασμένος αλγόριθμος. ΗΒΤS προτείνει έναν αλγόριθμο από τον Μάιο του 2020 βασισμένο στην βαρύτητα της πνευμονίας από Covid-19 (1). Παρακάτω προτείνεται ο αλγόριθμος αυτός τροποποιημένος από την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Ο 1^{ος} αλγόριθμος αφορά ασθενείς που νοσηλεύτηκαν σε ΜΕΘ ή σε κοινό θάλαμο με σοβαρή πνευμονία και ο 2^{ος} ασθενείς με ήπια ή μέτρια πνευμονία που νοσηλεύτηκαν σε κοινό θάλαμο ή κατ'οίκον. Ο 2^{ος} 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



Αλγόριθμος 2: Παρακολούθηση ασθενών με ήπια ή μέτρια πνευμονία που νοσηλεύτηκαν σε 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. Προς το παρόν οι ακτινολογικοί φαινότυποι της επαγόμενης από Covid-19 διάμεσης πνευμονοπάθειας ταξινομούνται σε δυο βασικές κατηγορίες: 1) τον φλεγμονώδη (μη ινωτικό) φαινότυπο με περισσότερα φλεγμονώδη στοιχεία όπως περιοχές οργανοποιού πνευμονίας (πυκνωτικά διηθήματα) και θαμβής υάλου καθώς και μωσαϊκού προτύπου (εναλλαγές περιοχών αυξημένης με μειωμένη ακτινοσκοπικότητα λοβιόδους κατανομής) χωρίς όμως αρχιτεκτονική αναδιαμόρφωση (πχ βρογχιεκτασίες εξ' έλξεως και δικτυωτό πρότυπο). Τα διηθήματα αυτά φαίνεται να υποχωρούν αυτόματα με την πάροδο του χρόνου χωρίς επιπρόσθετη αγωγή ενώ μελέτες εξετάζουν την χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών σε εξατομικευμένες περιπτώσεις και κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού (βλέπε παρακάτω). Ο άνωθεν φαινότυπος είναι και ο

συχνότερα απαντώμενος στην κλινική πράξη έως σήμερα (90%), 2) ο ινωτικός φαινότυπος με διαταραχές της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα όπως βρογχεκτασίες εξ' έλξεως, βρογχιολεκτασίες και εικόνα κηρύθρας καθώς και δικτυωτό πρότυπο με πάχυνση μεσολοβιδίων και ενδολοβιδίων διαφραγματίων. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος απαντάται συχνότερα σε ένα ποσοστό βαρέως πασχόντων ασθενών από νόσο COVID19 και φαίνεται να απαιτεί θεραπευτική αγωγή με από του στόματος κορτικοστεροειδή και αντι-ινωτικούς παράγοντες σε εξατομικευμένη βάση (βλέπε παρακάτω).

Παράγοντες κινδύνου

Παρόλο που ακόμα και ασυμπτωματικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν αλλοιώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας, στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη της περιλαμβάνονται: ηλικία>50 έτη, πολλαπλά συνοδά νοσήματα, άρρεν φύλο, διάρκεια νοσηλείας> 3 εβδομάδες, εμμένουσα δύσπνοια και ταχυκαρδία, εκτεταμένα πυκνωτικά διηθήματα και διηθήματα θαμβής υάλου κατά τη νοσηλεία και η εφαρμογή μηχανικού αερισμού(3, 14-16, 18, 19).

Με βάση τα παραπάνω, στους παρακείμενους αλγόριθμους προτείνεται εκτός από την κλινική αξιολόγηση και η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος στις 12 εβδομάδες μετά τη νόσηση σε όλους τους ασθενείς που εκδήλωσαν ήπια νόσο και νοσηλεύθηκαν οίκοι ή σε κοινό θάλαμο. 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. 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. Για εκείνους τους ασθενείς που εκδήλωσαν σοβαρή νόσηση και νοσηλεύθηκαν σε κοινό θάλαμο ή στην ΜΕΘ προτείνεται η διενέργεια υπολογιστικής τομογραφίας θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT) εξαρχής στις 12 εβδομάδες μετά τη νόσηση καθώς και η διενέργεια του άνωθεν παρακλινικού ελέγχου (πλήρης λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού, δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης, καλλιέργειας πτυέλων και διαθωρακικού υπερηχογραφήματος καρδιάς).Επί ευρημάτων ενδεικτικών διάμεσης πνευμονοπάθειας συνιστάται παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς διαμέσων νοσημάτων πνεύμονα. Επί ευρημάτων του παρακλινικού ελέγχου

(δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης, λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού – δυσανάλογα ελαττωμένη διαχυτική ικανότητα πνεύμονα -DLCO συγκριτικά με τους δυναμικούς και στατικούς όγκους του πνεύμονα – FEV1, FVC, TLC, και υπερηχογράφημα καρδιάς) ενδεικτικών πνευμονικής αγγειακής νόσου συνιστάται περαιτέρω διενέργεια CTPA και παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο αναφοράς πνευμονικής υπέρτασης. (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, που νοσηλεύθηκαν σε κοινό θάλαμο ή οίκοι, με ήπια ή μέτρια πνευμονία, οφείλουν να απευθύνονται στον θεράποντα πνευμονολόγο τους ή σε τακτικά εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου παρακολούθησης ασθενών με Covid-19 και να υποβάλλονται στον απαραίτητο διαγνωστικό έλεγχο όπως ακτινογραφία θώρακος, λειτουργικό έλεγχο αναπνευστικού, 6MWT, διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς και καλλιέργεια πτυέλων. **Από την άλλη μεριά** συστήνεται όλοι οι ασθενείς με ιστορικό σοβαρής πνευμονίας από Covid-19 που νοσηλεύθηκαν σε κοινό θάλαμο ή ΜΕΘ να υποβάλλονται σε χρονικό διάστημα 12 εβδομάδες μετά τη λοίμωξη από covid-19 σε υπολογιστική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας (HRCT), αξιολόγηση δύσπνοιας, πλήρη λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, και δοκιμασία εξάλεπτης βάδισης. Ένας δεύτερος ακτινολογικός και λειτουργικός έλεγχος του αναπνευστικού δύναται να πραγματοποιείται στους 6 έως 12 μήνες σε μία μειοψηφία ασθενών (5-10%) με ευρήματα ινωτικής διάμεσης πνευμονοπάθειας (αρχιτεκτονική αναδιαμόρφωση πνευμονικού παρεγχύματος με βρογχιεκτασίες εξ' έλξεως, βρογχιολεκτασίες, κηρύθρα και 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. Η παρακολούθηση των τελευταίων ασθενών με ευρήματα

ινωτικής διάμεσης πνευμονοπάθειας οφείλει να γίνεται σε εξειδικευμένο κέντρο παρακολούθησης. 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 φλεγμονώδες (μη- ινωτικό) ή ινωτικό πρότυπο. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση των περιπτώσεων μη-ινωτικού απεικονιστικού προτύπου (θολή ύαλος, πυκνωτικά διηθήματα, απουσία ευρημάτων αρχιτεκτονικής αναδιαμόρφωσης του πνευμονικού παρεγχύματος), θέση μπορεί να έχουν τα από του στόματος κορτικοειδή με μη επαρκή όμως βιβλιογραφική τεκμηρίωση στη παρούσα φάση, ενώ στις περιπτώσεις ινωτικού απεικονιστικού προτύπου (βρογχεκτασίες εξ' έλξεως, κηρύθρα, δικτυωτό πρότυπο) θα πρέπει να αξιολογηθεί η πιθανότητα χορήγησης αντι-ινωτικής αγωγής μόνο σε εξειδικευμένο κέντρο. 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 κοόρτη 30 ασθενών με ιστορικό λοίμωξης COVID-19(10). Η ιδανική δόση και διάρκεια χορήγησης γι' αυτούς τους ασθενείς μένει να διευκρινιστεί. Μία τυχαίοποιημένη 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, εφιστάται η προσοχή για τις δυνητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν συσχετισθεί με τη χρήση κορτικοστεροειδών, όπως η υπεργλυκαιμία, η καθυστερημένη ιική κάθαρση, η ανοσοκαταστολή και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια(23).

Σύσταση 2: Με βάση τα παραπάνω ΔΕΝ προτείνεται η έναρξη κορτικοειδών σε κάθε ασθενή με συμπτώματα συμβατά με long-covid 19 σε τακτική βάση αλλά ο

ενδεδειγμένος έλεγχος, η αξιολόγηση του απεικονιστικού προτύπου και η κατά περίπτωση εφαρμογή θεραπείας με κορτικοειδή για το χρονικό διάστημα που απαιτεί η υποκείμενη παθολογία (προτείνεται η αξιολόγηση από κέντρο διαμέσων πνευμονοπαθειών). Η κατά περίπτωση εφαρμογή θεραπείας με κορτικοειδή για το χρονικό διάστημα που απαιτεί η υποκείμενη παθολογία πρέπει να γίνεται με τεκμηριωμένη αξιολόγηση ενώ σε περίπτωση χορήγησης κορτικοειδών συνιστάται η προφύλαξη με τριμεθοπρίμη / σουλφομεθοξαζόλη επί φυσιολογικής G6PD και ο έλεγχος για φυματίωση και ηπατίτιδες

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 3: Επί του παρόντος, δεν υπάρχει εγκατεστημένη γνώση υπέρ της χορήγησης συγκεκριμένου ιδιοσκευάσματος σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια επαγόμενη από Covid-19. Η χορήγηση αντι-ινωτικών ενδεχομένως να είναι ωφέλιμη σε ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα και σημαντικές λειτουργικές/ακτινολογικές διαταραχές. Με βάση τα παραπάνω δεν προτείνεται η έναρξη αντι-ινωτικών σε τακτική βάση αλλά ο ενδεδειγμένος έλεγχος και η αξιολόγηση του απεικονιστικού προτύπου. (αξιολόγηση από κέντρο διαμέσων πνευμονοπαθειών ή/και διεπιστημονική συζήτηση).

Πνευμονική αποκατάσταση

Οι συστάσεις για τις βασικές αρχές του προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης που μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με long-Covid σύνδρομο συνοψίζονται στα ακόλουθα ερωτήματα (30-34):

1. Ποιοί ασθενείς πρέπει να ελεγχθούν ως υποψήφιοι για να ενταχθούν σε ένα πρόγραμμα αποκατάστασης και πότε;

Υψηλότερη πιθανότητα έντονων συμπτωμάτων καθώς και χειρότερης ποιότητας ζωής παρατεταμένων για μήνες μετά την νόσηση έχουν ασθενείς που: α) είχαν εισαχθεί στη ΜΕΘ, β) ήταν διασωληνωμένοι, γ) είναι ηλικιωμένοι, δ) είχαν παρατεταμένη νοσηλεία ή ε) τους χορηγήθηκαν υψηλά μείγματα οξυγόνου. Ωστόσο ο έλεγχος για συμπτωματικούς ασθενείς δεν πρέπει να περιοριστεί μόνο στους ανωτέρω καθώς από long COVID σύνδρομο υποφέρουν και αρκετοί που νόσησαν και δεν χρειάστηκαν εισαγωγή στο νοσοκομείο. Ερωτηματολόγια όπως το CAT (COPD assessment tool) και το PCFSS (post-Covid-19 functional status scale)(<https://erj.ersjournals.com/content/early/2020/05/07/13993003.01494-2020>) μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας να εντοπίσουν ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από πρόγραμμα αποκατάστασης (τιμές ≥ 10 και ≥ 2 αντίστοιχα). Αντίθετα, ασθενείς που πάσχουν από άνοια, παραπληγία, πολλαπλούς τραυματισμούς ή άλλα σοβαρά ορθοπεδικά και κινητικά προβλήματα που προκαλούν αναπηρία ή πάσχουν από πολύ σοβαρές υποκείμενες ασθένειες όπως τελικό στάδιο καρκίνου καθώς και ασθενείς με νευρολογικές παθήσεις που προκαλούν αναπηρία, απαιτούν εξειδικευμένη αντιμετώπιση και ειδικές παρεμβάσεις (λογοθεραπεία, κινησιοθεραπεία κ.λπ.), οπότε θα πρέπει να κατευθυνθούν σε άλλα προγράμματα. Τόσο η Βρετανική Εταιρεία Θώρακος (BTS) όσο και η Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία (ERS) και Αμερικανική Εταιρεία Θώρακος (ATS) συνιστούν στους ασθενείς να εκτελούν ασκήσεις χαμηλής έντασης, όπως π.χ. καθημερινές δραστηριότητες, για τις πρώτες 6 έως 8 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Η έναρξη άσκησης υψηλής έντασης νωρίτερα από τις 6 έως 8 εβδομάδες ειδικά αν δεν είναι επιβλεπόμενη ή αν δεν έχει προηγηθεί

αξιολόγηση από επαγγελματία υγείας συστήνεται να αποφεύγεται. Οι ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα που οφείλονται σε δυσавтоνομία οφείλουν να καθοδηγούνται σε κέντρα με ανάλογη εμπειρία και να γίνεται προσαρμογή του προγράμματος αποκατάστασης (mount Sinai)

2. Ποια είναι τα μέτρα ασφάλειας που πρέπει να ληφθούν;

A) Μέτρα πρόληψης διασποράς ιού στις εγκαταστάσεις: Τα μέτρα αυτά περιγράφονται αναλυτικά από το Ελληνικό Εθνικό Οργανισμό Δημόσιας Υγείας (ΕΟΔΥ). Αν και η άσκηση δεν περιλαμβάνεται στις δραστηριότητες παραγωγής αερολυμάτων, οι ασθενείς δεν είναι πάντα δυνατό να φοράνε μάσκες κατά τη διάρκεια της άσκησης ώστε να αποφεύγεται η παραγωγή σταγονιδίων. Ένα δωμάτιο με ανοιχτές πόρτες και παράθυρα απαιτεί μία ώρα μεταξύ δραστηριοτήτων που δεν παράγουν αερόλυμα (ή 30 λεπτά όταν ο αέρας κυκλοφορεί ενεργά 10-12 φορές/ωριαία μέσω αντλίας) για την πλήρη ανανέωση του αέρα. Επομένως, η αξιολόγηση και άσκηση των ασθενών συστήνεται να γίνεται σε επαρκώς αεριζόμενους χώρους με κάθε ασθενή ξεχωριστά ανά μία ώρα, ιδιαίτερα σε περιόδους έξαρσης της πανδημίας.

B) Αποκλεισμός ενεργού λοίμωξης: Οι ασθενείς κατά την άφιξη στη μονάδα θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία πυρετού και νέας εμφάνισης βήχα, αυξημένων πτυέλων, μυαλγιών και καταρροής, ώστε να παραπέμπονται σε κατάλληλες εγκαταστάσεις για περαιτέρω αντιμετώπιση. Βάση των οδηγιών του ΕΟΔΥ τα κριτήρια διακοπής των μέτρων προφύλαξης σε ασθενή με Covid-19 που πήρε εξιτήριο από το νοσοκομείο περιλαμβάνουν: Την πάροδο τουλάχιστον τριών 24ώρων από την υποχώρηση του πυρετού (χωρίς αντιπυρετικά) με βελτίωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων ΚΑΙ την πάροδο τουλάχιστον 14 -20 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων ή δύο διαδοχικούς (με διαφορά 24ώρου) αρνητικούς μοριακούς ελέγχους ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος.

3. Για ποιες επιπλοκές της νόσου πρέπει να γίνεται έλεγχος;

Με βάση την BTS θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αρχική αξιολόγηση των ασθενών που θα εισαχθούν στο πρόγραμμα αποκατάστασης τα εξής: (α) Έλεγχος ιατρικού ιστορικού των ασθενών για θρομβοεμβολική νόσο, καθώς και έλεγχος για συμπτώματα συμβατά με ένα νέο επεισόδιο όπως πόνος στο στήθος, δύσπνοια, αιμόπτυση, νέο οίδημα κάτω άκρων (ειδικά μονόπλευρο), αρρυθμία, αίσθημα

παλμών, ζάλη κ.λπ. Εάν η πνευμονία από Covid-19 έχει επιπλακεί από θρομβοεμβολική νόσο, τουλάχιστον 4 εβδομάδες αντιπηκτικής θεραπείας πρέπει να ολοκληρωθούν πριν από την έναρξη της αποκατάστασης. (β) Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται από καρδιολόγο με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και υπερηχογράφημα καρδιάς και, εάν χρειάζεται, με Holter ρυθμού εάν υπάρχουν ευρήματα αρρυθμίας, πριν ενταχθούν στο πρόγραμμα αποκατάστασης. Ασθενείς με μυοκαρδίτιδα δεν πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα έντονης άσκησης για τουλάχιστον 6 μήνες. Ασθενείς με στεφανιαία νόσο θα πρέπει να εντάσσονται σε πρόγραμμα αποκατάστασης με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντα καρδιολόγου. (γ) Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για υποξαιμία κατά τη διάρκεια της άσκησης. (δ) Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για νέες νευρολογικές βλάβες και για τον κίνδυνο πτώσεων. (ε) Οι εγκαταστάσεις όπου εκτελούνται τα προγράμματα αποκατάστασης πρέπει να είναι εφοδιασμένες με εξοπλισμό ασφαλείας και το προσωπικό να είναι εκπαιδευμένο στις πρώτες βοήθειες.

4. Τι πρέπει να περιλαμβάνει η αξιολόγηση ασθενών;

Με βάση τις οδηγίες BTS και ERS/ATS τα προτεινόμενα εργαλεία αξιολόγησης πρέπει να περιλαμβάνουν την αξιολόγηση: α) Ποιότητας ζωής (συμπτωμάτων κατάθλιψης, άγχους και μετατραυματικού stress), β) Νοητικής ικανότητας, γ) Έντασης της δύσπνοιας, δ) Βαρύτητας κόπωσης, ε) Επιπέδου σωματικής δραστηριότητας, στ) Κλίμακας ισορροπίας, ζ) Λειτουργικής ικανότητας και ικανότητας για άσκηση (π.χ. εξάλεπτη δοκιμασία βάρδισης, δοκιμασίες μυϊκής ισχύος (π.χ. δυναμομέτρηση), εργοσπιρομετρία κτλ.), η) Λειτουργικού ελέγχου αναπνευστικού (πλήρους) συμπεριλαμβανομένων δοκιμασίας διαχυτικής ικανότητας και πληθυσμογραφίας.

5. Ποια είναι η συνιστώμενη δομή και διάρκεια ενός προγράμματος αποκατάστασης;

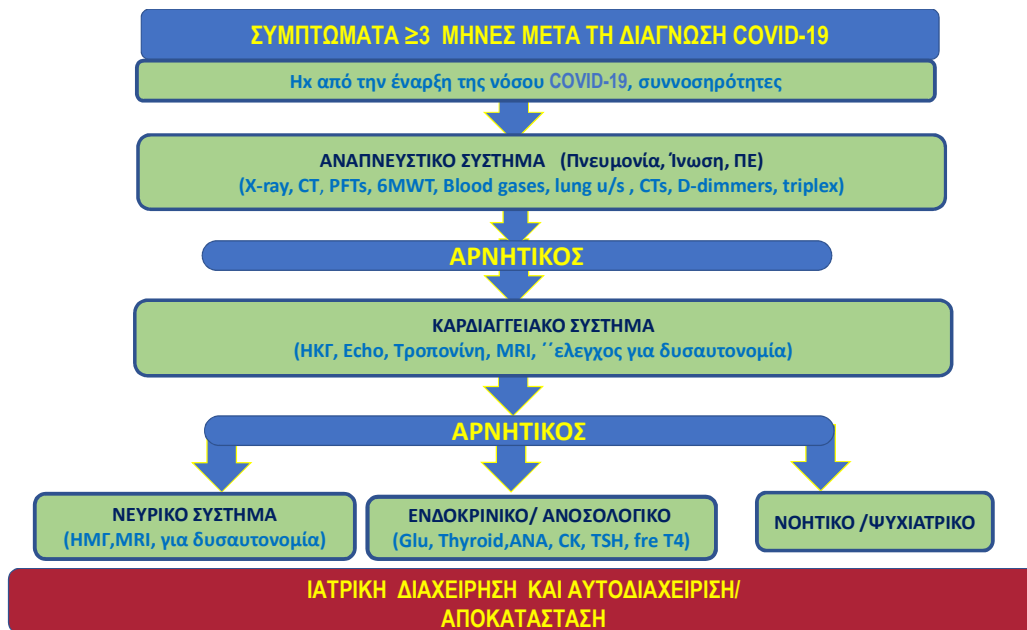
Ένα πρόγραμμα αποκατάστασης πραγματοποιείται από διεπιστημονική ομάδα που μπορεί να περιλαμβάνει εργοφυσιολόγο, φυσικοθεραπευτή, ψυχολόγο, διαιτολόγο και ιατρό με εμπειρία και ενασχόληση με το αντικείμενο, οι οποίοι, ως ομάδα, σχεδιάζουν προγράμματα εξατομικευμένα στις ειδικές ανάγκες του κάθε ασθενή. Το πρόγραμμα περιλαμβάνει αερόβιες ασκήσεις καθώς και ασκήσεις ενδυνάμωσης, φυσιοθεραπευτικές παρεμβάσεις (πχ αναπνευστικές ασκήσεις) ψυχολογική

υποστήριξη, διαιτολογικές συμβουλές, ιατρικές συμβουλές κτλ. Η διάρκεια του προγράμματος ποικίλει αλλά η μικρότερη συχνότητα πρέπει να είναι δύο φορές την εβδομάδα και η διάρκεια όχι μικρότερη των 6-12 εβδομάδων (Πίνακας 3). Η μορφή και η σύσταση των προγραμμάτων αποκατάστασης ποικίλει, ειδικά τα τελευταία χρόνια με την εφαρμογή προγραμμάτων τηλε-αποκατάστασης, ενώ αυξάνονται τα δεδομένα που αφορούν στην εφαρμογή μερικώς ή μη επιβλεπόμενων προγραμμάτων αποκατάστασης κατ' οίκον, με βάση συγκεκριμένες οδηγίες της ομάδας των ειδικών, σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς. Ωστόσο και σε αυτά τα προγράμματα συστήνεται η εφαρμογή των ανωτέρω μέτρων ασφαλείας και η ενδελεχής αξιολόγηση των ασθενών που μετέχουν.

Πίνακας 3. Ενδεικτική δομή προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης που μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με long COVID σύνδρομο

Μέθοδος άσκησης	Είδος άσκησης	Τύπος άσκησης	Συχνότητα	Διάρκεια	Άσκηση-Διάλειμμα	Ένταση	Αίσθημα δύσπνοιας-κόπωσης (Borgscale)
Αερόβια άσκηση	Περπάτημα σε εξωτερικό χώρο	Συνεχόμενο περπάτημα	3 φορές / εβδομάδα	20-30 min		70-80% της VO_{2peak} ή στο 90-110 % της HR_{peak} κατά την 6MWT	5/5
	Ποδηλάτηση κυκλοεργόμετρο	Συνεχόμενη ποδηλάτηση	3 φορές / εβδομάδα	20-30 min		50-70% $Watts_{peak}$	4/5
		Διαλειμματική ποδηλάτηση	3 φορές / εβδομάδα	30-40 min	30s έργο, 30s διάλειμμα	80-120% $Watts_{peak}$	$\geq 6/\geq 6$
	Περπάτημα διάδρομο	Συνεχόμενο περπάτημα	3 φορές / εβδομάδα	20-30 min		50 % της km_{peak}	$\leq 5/\leq 4$
		Περπάτημα Μεεναλλαγές ταχύτητας	3 φορές / εβδομάδα	20-30 min		40% και 70% της km_{peak}	4/4
Ασκήσεις αντιστάσεις	με Πολυαρθρικές ασκήσεις	Μεγάλες μυϊκές ομάδες	2 φορές / εβδομάδα	3 σειρές από 12 επαναλήψεις	40s διάλειμμα	60-70 της 1 μέγιστης επανάληψης	6/4
Αναπνευστικές ασκήσεις	Αναπνευστική φυσικοθεραπεία	Διαφραγματικές αναπνευστικές ασκήσεις	4 φορές / εβδομάδα		30s διάλειμμα		
	Εξασκητής αναπνευστικών μυών		4 φορές / εβδομάδα	4 σειρές από 8 επαναλήψεις	30s διάλειμμα	70-80% της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης	
	Pranayama breathing	yoga	Bhujangasana, Virabhadrasana και II	4 φορές / εβδομάδα	2 σειρές από 8 επαναλήψεις	30s διάλειμμα	

Λόγω του ότι η συμπτωματολογία της κόπωσης και μειωμένης ικανότητας για άσκηση μπορεί να οφείλεται και σε προβλήματα από το ενδοκρινικό και νευρικό σύστημα συστήνεται η ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών long covid (όπως φαίνεται στο Σχήμα 2) και η απόδοση ατών των συμπτωμάτων σε ψυχιατρικά αίτια, μόνο μετά την εξάντληση των οργανικών αιτιών.



Σχήμα 2. Ολιστική προσέγγιση ασθενών long covid. Προτεινόμενος αλγόριθμος από τη συνεργασία με το σύλλογο ασθενών long covid (36)

Το παρόν κείμενο παρουσιάζεται μόνο ως βοήθημα για τον ιατρό και κυρίως τον 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>ⁱ
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, Coconcelli 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, Lemaignan 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.
 30. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouvelekis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *J Pers Med*. 2021;11(9):838.
 31. Stavrou VT, Tourlakopoulos KN, Vavougiou GD, et al. Eight Weeks Unsupervised Pulmonary Rehabilitation in Previously Hospitalized of SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*. 2021;11(8):806.
 32. 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
 33. Sigh S, Bolton C, Nolan C, Harvey-Dunstan T, Connolly B, Man W, Walker P. Delivering rehabilitation to patients surviving COVID-19 using an adapted pulmonary rehabilitation approach – BTS guidance [Internet]. British Thoracic Society; 2020. Available from: <https://www.brit-thoracic.org.uk/documentlibrary/quality-improvement/covid-19/pulmonary-rehabilitation-for-covid-19-patients>.
 34. Werneke MW, Deutscher D, Grigsby D, Tucker CA, Mioduski JE, Hayes D. Telerehabilitation During the COVID-19 Pandemic in Outpatient Rehabilitation Settings: A Descriptive Study. *Phys Ther* [Internet]. 2021;101(7). Available from: <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab>
 35. Depression, Insomnia and Post-Traumatic Stress Disorder in COVID-19 survivors: Role of Gender and Impact on Quality of Life Authors: Sofia Pappa, Zafeiria Barmparessou, Nikolaos Athanasiou, Elpitha Sakka, Kostas Eleftheriou, Stavros Patrinos, Nikolaos Sakkas, Apostolos Pappas, Ioannis Kalomenidis, Paraskevi Katsaounou. *JPM* 2022 in press.
 36. Preliminary data of Long Covid Haulers in Greece (characteristics, clinical assessment and rehabilitation). Non hospitalized long covid patients share the same symptoms than hospitalized ones. M.Katsarou, E. Iasonidou, A. Osarogue, T. Kalafatis, S. Gatzonis, A. Verentzioti, M. Stefanatou, P.Gounopoulos, C. Demponeras, N. Drakoulis, A. Asimakos,, A. Mavronasou, S. Spetsioti, A. Kotanidou, P. Katsaounou (under submission)
-