

I-RECOVER

1/3

Protokoll för hantering av postcovid (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

Det tillvägagångssätt som beskrivs nedan är ett konsensusprotokoll som bygger på ett samarbete som leds av Dr Mobeen Syed ("Dr Been"), Dr Ram Yogendra, Dr Bruce Patterson, Dr Tina Peers och FLCCC Alliance. Med tanke på bristen på kliniska behandlingsstudier av postcovid baseras dessa rekommendationer på de patofysiologiska mekanismerna för COVID-19 och postvirala sjukdomar tillsammans med väl kollektiva erfarenhet av att observera djupgående och långvariga kliniska reaktioner som uppnåtts med nedanstående behandlingsmetoder.

Detta protokoll har också använts för att behandla inflammatoriska syndrom efter vaccinering med liknande framgång. Som med alla protokoll från FLCCC Alliance kommer komponenterna, doserna och varaktigheten att utvecklas i takt med att mer kliniska data ackumuleras. Den mest aktuella informationen om möjliga behandlingar finns på följande webbplats: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (se avsnittet om LHCS).

Initial behandling av postcovid:

IVERMEKTIN

0,2–0,4 mg/kg dos – en gång dagligen i samband med måltider* i 3–5 dagar. (högre doser behövs ibland vid anosmi).

* Tas på tom mage om man uppvisar illamående/diarré/anorexi.

Efter 3–5 dagar, ändra till en eller två gånger per vecka beroende på tiden till symtomens återkomst/persistens.

Avbryt efter 2–4 veckor om alla symtom har försvunnit och inte återkommer.

Relativa kontraindikationer:

- Patienter som står på Warfarin kräver noggrann övervakning och dosjustering.
- Gravida eller ammande kvinnor kräver en mer ingående risk/nytta-bedomning.



Vid neurologiska symtom, t.ex. dålig koncentration, glömska, humörstörningar:

FLUVOXAMIN

50 mg – två gånger dagligen i 15 dagar. Minska dosen eller avbryt om biverkningar utvecklas. Så låga doser som 9 mg två gånger dagligen har visat effekt. Övervaka noga eftersom vissa patienter kan reagera dåligt. Tonåringar/unga vuxna kan uppleva akut ångest; övervaka och behandla för att förhindra sällsynt eskalering till självmords- eller våldsbeteende.

Vid andfåddhet eller låga syrenivåer:

UTVÄRDERING AV LUNGORNA

Hänvisa till en lungspecialist om sådan finns tillgänglig, annars undersök lungorna med datortomografi (helst DT) för att bedöma om det finns sekundär organiserad lunginflammation (OP).

Om tecken som stämmer överens med sekundär OP konstateras, påbörja **kortikosteroidbehandling** enligt nedan. Behandlingen kan behöva upprepas eller förlängas om symtomen eller syrebehovet kvarstår.

DT datortomografi
OP organiserande lunginflammation

Om inte alla symtom försvinner med ivermektin:

KORTIKOSTEROIDBEHANDLING

En avtagande dos **prednison** enligt följande:

1. 0,5 mg/kg dagligen i 5 dagar
2. 0,25 mg/kg dagligen i 5 dagar
3. 0,12 mg/kg dagligen i 5 dagar

Ta på morgonen för att minska påverkan på sömnen.

Biverkningar kan inkludera: Ökat aptit, humörförändringar, sömnlöshet, förhöjt blodsocker, dyspepsi.

För alla patienter:

BEHANDLING GENOM REPOLARISERING AV MAKROFAGER/MONOCYTER

- C-vitamin — 500 mg två gånger dagligen.
- Omega-3-fettsyror — 4 g/dag (Vascepa, Lovaza eller DHA/EPA).
- Atorvastatin — 40 mg dagligen.
- Melatonin — 2–10 mg per natt, börja med låg dos och öka i mån av tolerans dvs frånvaro av sömnstörningar.

Ytterligare tillägg

- Vitamin D3 — 2000–4000 IE dagligen.

Om symtomen fortfarande är olösta eller återkommer efter ivermektin- och kortikosteroidbehandlingar:

BEHANDLING AV MISSTÄNKT MASTCELLSAKTIVERING

Välj ett antihistamin av typ I och ett antihistamin av typ II tillsammans med en mastcellsstabilisator - till exempel Loratadin, Famotidin och Rupatadin. Byt läkemedel om svaret är dåligt. USA's FDA-godkända doser av många av nedanstående läkemedel är en gång dagligen men kan användas upp till tre gånger dagligen med försiktighet och noggrann övervakning om dåligt svar eller biverkningar.

Första linjens behandling

- Kost med låg histaminhalt
- **Antihistaminer av typ I:** Loratadin 10 mg, Cetirizin 10 mg eller Fexofenadin 180 mg – tre gånger dagligen enligt tolerans.
- **Antihistaminer av typ II:** Famotidin 20 mg eller Nizatidin 150 mg – två gånger dagligen enligt tolerans.
- **Mastcellsstabilisatorer:**
 - Rupatadine 10 mg – en gång dagligen, eller Ketotifen 1 mg – en gång dagligen på natten (ökning enligt tolerans).
 - Kan läggas till: Natriumkromoglykat 200 mg – tre gånger dagligen (öka långsamt) eller Quercetin

Andra linjens behandling

- Montelukast 10 mg (se upp för depression hos vissa) – en gång dagligen.
- Naltrexon i lågdos (LDN) – börja med 0,5 mg dagligen, öka med 0,5 mg per vecka upp till 4,5 mg dagligen. Undvik vid behandling med opiater.
- Diazepam 0,5–1 mg två gånger dagligen.
- SSRI-preparat.

DHA Docosahexaensyra
EPA Eikosapentaensyra

IE internationella enheter
mg/kg dos i mg per kg kroppsvikt

I-RECOVER

2/3

Protokoll för hantering av postcovid (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

Postcovid (på engelska "Long Haul COVID-19-Syndrome" (LHCS))

Utdrag ur "Guide to the Management of COVID-19" av Dr. Paul Marik / FLCCC Alliance
flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

Postcovid kännetecknas av långvarigt illamående, huvudvärk, allmän trötthet, sömnsvårigheter, håravfall, luktstörningar, minskad aptit, smärta i leder, dyspné, bröstsmärta och kognitiv dysfunktion [400-411]. Upp till 80 % av patienterna upplever långvarig sjukdom efter COVID-19. Postcovid observeras inte bara efter en COVID-19-infektion utan även hos vissa personer som har fått vaccin (sannolikt på grund av monocytaktivering av spikproteinet från vaccinet). Postcovid kan kvarstå i månader efter den akuta infektionen och nästan hälften av patienterna rapporterar om nedsatt livskvalitet. Patienterna kan drabbas av långvariga neuropsykologiska symtom, inklusive flera kognitionsområden. [409,412]

En förbryllande egenskap hos postcovid är att den inte förutsågs av den initiala sjukdomens svårighetsgrad; postcovid drabbar ofta lindriga till måttliga covid-19-fall och yngre vuxna som inte krävde andningsstöd eller intensivvård. [411].

Symtomuppsättningen för postcovid är i majoriteten av fallen mycket lik det kroniska inflammatoriska responssyndromet (CIRS)/myalgisk encefalomyelit/kroniskt trötthetssyndrom. [411] En viktig faktor som skiljer sig från CIRS är observationen att postcovid fortsätter att förbättras på egen hand om än långsamt i majoriteten av fallen. En annan viktig observation är att postcovid omfattar fler unga personer jämfört med svår COVID-19 som drabbar äldre personer eller personer med komorbiditeter. Vidare har likheten mellan mastcellsaktiveringssyndromet och postcovid observerats. Många anser att postcovid är en variant av mastcellsaktiveringssyndromet. [413]

Postcovidssyndromet är mycket heterogent och beror sannolikt på en rad olika patogena mekanismer. Det är dessutom troligt att försenad behandling (med ivermektin) i den tidiga symtomatiska fasen kommer att leda till en hög virusbelastning, vilket ökar risken för och allvaret med postcovid. Följande teorier har föreslagits för att förklara postcovid: [411]

1. Pågående respiratoriska symtom (SOB, hosta, minskad ansträngningstolerans) kan vara relaterade till olöst organiserande lunginflammation (aktiverar lungmakrofager).
2. Monocytaktiveringssyndrom. Persistens av virusrester i monocytter resulterar i ett pågående immunsvär i ett försök av immunsystemet att rensa bort det felande proteinet/proteinerna och de virala RNA-fragmenten.
3. De neurologiska symtomen kan vara relaterade till en mikro- eller makrovaskulär trombotisk sjukdom som verkar vara vanlig vid svår COVID-19-sjukdom. [414] MRI-studier av hjärnan 3 månader efter infektion har visat mikrostrukturella förändringar hos 55 % av patienterna. [415] Dessutom kan drag av encefalopati vara relaterade till encefalit och autoreaktiva antikroppar i hjärnan [416] samt allvarlig cerebral vasokonstriktion. [417] Hjärnans mikrovaskulatur visar att ACE-2-receptorer och SARS-CoV-2 "pseudovironer" kan binda till det mikrovaskulära endotelet och orsaka cerebral mikrovaskulär inflammation och koagulering. [418].

4. En avmaskering av mastcellsaktiveringssyndromet (MCAS) eller utlösning av mastcellsaktiveringssyndromet. Mastceller finns i hjärnan, särskilt i hypotalamus eminentia medialis, där de befinner sig perivaskulärt nära nervändar som är positiva för kortikotrofinfrisättande hormon. [419] Efter stimulering frigör mastcellerna proinflammatoriska medier som histamin, tryptas, kemokiner och cytokiner som kan leda till neurovaskulär inflammation. [419] Den "hjärndimma", kognitiva nedsättning och allmänna trötthet som har rapporterats i samband med postcovid kan bero på mastcellsrelaterad neurovaskulär inflammation.

Kliniska tecken och symtom kan delas in i följande grupper. Skälet för att gruppera på detta sätt är att möjliggöra en organspecifikt riktad och individualiserad terapi möjlig.

1. Andningsorgan: andnöd, trängsel, ihållande hosta osv.
2. Neurologiska/psykiatriska: hjärndimma, illamående, trötthet, huvudvärk, migrän, depression, oförmåga att fokusera/koncentrera sig, förändrad kognition, sömnlöshet, svindel, panikattacker, tinnitus, anosmi, fantomlukter osv.
3. Muskuloskeletal: myalgi, trötthet, svaghet, ledvärk, oförmåga att träna, illamående efter ansträngning, oförmåga att utföra normala aktiviteter i det dagliga livet (ADL).
4. Kardiovaskulärt: Palpitationer, arytmier, Raynaudliknande syndrom, hypotoni och takykardi vid ansträngning.
5. Autonomt: Posturalt takykardisyndrom (POTs), onormal svettning.
6. GIT-störningar: Anorexi, diarré, uppblåsthet, kräkningar, illamående osv.
7. Dermatologiskt: Klåda, utslag, dermatografi.
8. Slemhinnor: snuva, nysningar, brinnande och kliande ögon.

Behandlingsmetod

Behandlingen bör individualiseras utifrån grupperingen av kliniska tecken och symtom. Generellt sett är det dock troligt att patienter som fått otillräcklig antiviral behandling (ivermektin) under den akuta symtomatiska fasen och en otillräcklig antiinflammatorisk/makroflagrepolarisationsbehandling (kortikosteroider, statiner, omega-3-fettsyror, fluvoxamin, ivermektin etc.) under den akuta fasen av COVID-19, har en betydligt större sannolikhet för att utveckla postcovid.

Hos patienter med pågående respiratoriska symtom föreslås bildiagnostik av bröstkorgen (företrädesvis en DT-skanning av bröstkorgen). De med olöst lunginflammation (organiserande lunginflammation) bör behandlas med en kur med kortikosteroider (prednison) och följas upp noga.

CRP bör mätas och förlängda kortikosteroider (titrerade till CRP) bör erbjudas dessa patienter. I likhet med patienter som har återhämtat sig

I-RECOVER

3/3

Protokoll för hantering av postcovid (LHCS, Long Haul COVID-19 Syndrome)

från en septisk chock [420] kan en långvarig (många månader) immunstörning med förhöjda pro- och antiinflammatoriska cytokiner bidra till postcovid. Detta är troligen en följd av monocytaktiveringssyndromet och en monocytrepolariseringsbehandling är därför indikerad. Dessutom kan en cytokinpanel möjliggöra en riktad antiinflammatorisk behandling (Maraviroc hos patienter med höga CCR5-nivåer). Det bör noteras att kortikosteroider i likhet med omega-3-fettsyror har visat sig förstärka uttrycket av "pro-resolving lipids", inklusive Protectin D1 och Resolvin D4. [421]

Ett okänt antal patienter som har återhämtat sig från COVID-19-organisering lunginflammation kommer att utveckla lungfibros med tillhörande aktivitetsbegränsning. Lungfunktionsundersökningar visar ett restriktivt typmönster med minskad restvolym och DLCO. [406] Dessa patienter bör remitteras till en lungläkare med expertis inom lungfibros. Antifibrotisk behandling kan ha betydelse för dessa patienter, [380-383] men det krävs ytterligare data innan denna behandling kan rekommenderas mer generellt. Som diskuteras ovan kan serotoninreceptorblockeraren cyproheptadin minska risken för lungfibros. [256]

Referenser

- Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
- Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
- Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
- George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
- Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
- Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
- Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
- Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
- Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
- Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
- Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
- Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
- Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
- Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
- Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
- Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
- Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
- Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
- Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
- Andreakeo E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
- Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
- Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
- Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF- κ B, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
- Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
- Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuro-peptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
- Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Ansvarsfriskrivning

I-RECOVER-protokollet bygger endast på klinisk erfarenhet och är därför endast avsett i utbildningssyfte för vårdgivare när det gäller potentiellt fördelaktiga empiriska behandlingsmetoder för postcovid. Bortse aldrig från professionell medicinsk rådgivning på grund av något som du har läst på vår webbplats och våra publikationer. Det är inte avsett att ersätta en läkares medicinska rådgivning, diagnos eller behandling. Enskilda patienters behandling baseras på många faktorer och man bör därför förlita sig på sin läkares eller en kvalificerad vårdgivares bedömning. Sök alltid deras råd om du har frågor om ditt medicinska tillstånd eller din hälsa.



Vänligen kontrollera regelbundet om våra protokoll har uppdaterats!
Våra läkemedelsrekommendationer och doseringar uppdateras i takt med att nya vetenskapliga studier framkommer.