

Feilaktig fremstilling av kunnskapsgrunnlaget for post-covid condition (long covid)

En overveldende mengde forskning viser at long covid er en multi-organ-, systemisk sykdom. Mind-Body ReprogrammeringsTerapi alene kan neppe kurere en slik tilstand.

TEKST

Gunhild Alvik Nyborg

Arne Søråas

Sofie Buer

Anders B. Nygaard

Jonas R. Kunst

PUBLISERT 20. desember 2024

EMNER

long covid

Mind Body ReprogrammeringsTerapi

MBRT



Gunhild Nyborg (Foto: privat)

I en artikkel i Psykologtidsskriftet 2. desember beskriver Silje Reme og Henrik Jacobsen et nytt behandlingsprogram, Mind-Body ReprogrammeringsTerapi (MBRT), som de har utviklet for pasienter med betydelig redusert funksjonsnivå som følge av post-COVID condition (PCC), også kalt long covid ([Reme & Jacobsen, 2024](#)). De hevder programmet er utviklet «basert på kunnskapsgrunnlaget som finnes om long covid».

Dessverre svikter det når forfatterne skal presentere dette kunnskapsgrunnlaget. Vi ser oss derfor nødt til å påpeke det vi betrakter som vesentlige feil ved flere av påstandene, og belyse etiske betenkeligheter ved prosjektet som følger.

Manglende presisjon i diagnostikken

Et gjennomgående problem i artikkelen er at forfatterne ikke skiller mellom ulike medisinske tilstander i tilstrekkelig grad. Medisinsk sett gir det lite mening å kategorisere PCC sammen med «andre langvarige sykdomstilstander». Det finnes en lang rekke slike, med ulik patogenese og et stort antall predisponerende, utløsende og opprettholdende faktorer. Samtidig finnes et mye mer begrenset antall symptomer, som derfor ofte kan være overlappende. Kunnskap om forskjeller mellom ulike sykdommer og symptomer er kjernen i medisinfaget. Feildiagnostisering kan føre til at pasienter får feil behandling og forverret prognose.

De ulike postinfeksiøse syndromene er også forskjellige tilstander. De kan oppstå etter infeksjon med eksempelvis SARS-CoV-1 og -2, Ebola, Dengue-virus, borrelia, HIV og mange andre patogener (Choutka et al., 2022), som hver påvirker og skader ulike vev i kroppen på ulike vis. Ved post-poliosyndromet er eksempelvis lammelser fremtredende. Mange postinfeksiøse tilstander er preget av leddsmarter, noen av hørselstap. Fatigue er ofte til stede, men ofte ikke alene.

Pasienter med fatigue som mest fremtredende symptom skal heller ikke nødvendigvis ha samme behandling. En studie på 365 pasienter som var henvist til Haukeland sykehus med mistanke om ME/CFS, kan illustrere dette (Owe et al., 2016). Etter grundig utredning fikk kun 13.2 % diagnosen ME/CFS. 4.9 % fikk diagnosen postinfeksiøs utmattelse. Psykiske lidelser og atferdsforstyrrelser ble diagnostisert hos 46.3 %, og to pasienter hadde alvorlig ikke-erkjent somatisk sykdom. Dersom man tester en behandlingsmetode utviklet for psykiske lidelser på en slik populasjon, vil resultater kunne vise signifikant effekt. Men fordi bare et lite mindretall faktisk har hatt ME/CFS, kan det være en alvorlig feilslutning å konkludere med at behandlingen har effekt ved ME/CFS.

Vi må være presise i vår diagnostikk. Post-covid condition er en helt ny tilstand som har eksistert i knapt fem år. For å vite hva som kjennetegner denne, må vi forske på denne sykdommen, ikke på andre sykdommer. Behandlingsmodeller utviklet for én sykdom vil ikke automatisk egne seg til å behandle en annen. Pasienter med lammelser etter polio kan ikke reise seg og gå, selv om de får «justert hjernens forventninger». Å sikre at studiepopulasjonen faktisk har gjennomgått SARS-CoV-2 infeksjon, er en forutsetning i utviklingen og utprøvingen av behandlingstilnærminger.

Sviktende fremstilling av kunnskapsgrunnlaget

Når man ønsker å utvikle et behandlingskonsept for PCC, må man altså vite noe om hva tilstanden skyldes, og hvordan symptomene oppstår.

Her mener vi det svikter for Reme og Jacobsen, som selektivt viser til én artikkel fra 2022 med kun 309 deltakere, og bruker denne som belegg for at det ikke finnes biologiske årsaker bak PCC. Men de ser bort fra det som nå har blitt et enormt forskningsfelt, med mer enn 17 000 forskningsartikler publisert om PCC til nå (NCBI/NLM Computational Biology Branch), inkludert kohortstudier med hundretusener av deltakere, omfattende litteraturgjennomganger og tusenvis av artikler som beskriver mangfoldige, men konsistente funn av cellebiologiske, immunologiske og fysiologiske forandringer i forskjellige organsystemer ved PCC, på tvers av design og studiepopulasjoner (Ellingjord-Dale et al., 2024; Greenhalgh et al., 2024; Peluso & Deeks, 2024; Xie et al., 2024).

Under avsnittet «Tilbakeviste hypoteser» kommer forfatterne med feilaktige påstander om det medisinske kunnskapsgrunnlaget for PCC:

- Hypotesen om viral persistens som mulig årsak til PCC er ikke motbevist. Snarere er den styrket av nye viktige studier publisert i de store medisinske tidsskriftene. Referansen forfatterne viser til (Stein, 2022), fant persistent SARS-CoV-2 RNA i multiple vev, inkludert hjernen, så sent som 230 dager etter symptomdebut. En helt ny studie konkluderer med at persistent SARS-CoV-2 og dysfunksjonell t-cellerespons trolig er drivere av PCC (Peluso et al., 2024). Risikoen for PCC er funnet å samvarierte med mengden virusrester i vevet (Zuo et al., 2024). Piggproteinet fra virusoverflaten (spike) er også vist å persistere i ulike vev i kroppen over tid, spesielt i hjerne og hjernehinne, og å samvarierte med biomarkører på nevrodegenerasjon ved PCC. Injeksjon av piggproteinet i mus trigget nevroinflammasjon og angstliknende adferd (Rong et al., 2024).
- Påstanden om at man ikke finner strukturelle skader i respirasjonssenteret i hjernen eller andre steder i kroppen som kan forklare dyspné, er også feil. Ny forskning finner ved hjelp av ekstremt sensitive MR-undersøkelser tegn til nevroinflammasjon i hjernestammen opptil 548 dager etter innleggelse for COVID-19 (Rua et al., 2024). Hjernestammen regulerer puls, respirasjon og angstrespons. Større utslag på MR var forbundet med mer alvorlig COVID-19, høyere betennelsesmarkører i akuttfasen og dårligere tilfriskning. Det bør også påpekes at strukturelle skader på lunger er vanlig etter alvorlig COVID-19. Enkelte pasienter har vært i behov av lungetransplantasjon (Cerier et al., 2023).
- Et stort antall studier beskriver skader også andre steder i hjernen fra SARS-CoV-2, noen synlige på MR, også hos ungdommer og unge voksne etter mild COVID-19 (Invernizzi et al., 2024). Alt i 2022 (pre-print '21) viste en stor studie fra UK Biobank, der deltakerne var sine egne kontroller, forandringer på MR etter COVID-19 (Douaud et al., 2022). Mange studier viser at COVID-19 medfører langvarig inflammasjon i hjernen. Endringer i nevroinflammatoriske biomarkører er også funnet å korrelere med utslag på nevroradiologiske undersøkelser og symptombyrde (Barros-Aragao et al., 2024). Forskningsfeltet er i rivende utvikling.
- Mangel på etablerte og validerte biomarkører i klinisk praksis kan ikke støtte en hypotese om manglende biologisk årsaks mekanisme. Et nesten to år gammelt

systematisk review fant 113 biomarkører som var signifikant assosiert med PCC (Lai et al., 2023), cytokiner/chemokiner, akutfaseproteiner og biokjemiske, vaskulære og nevrologiske biomarkører. Markører på nevroinflammasjon fremstår dog som mulig mer spesifikke for PCC, som vist over. Men disse testene er ikke i bruk i klinisk praksis. Arbeidet med å finne frem til egnede biomarkører pågår derfor fortsatt (Wang et al., 2023).

- Forfatterne underbygger sin påstand om at psykososiale faktorer bedre predikerer PCC enn biologiske biomarkører, med tre prevalensstudier på PCC hos barn, som finner lavere prevalens enn mange andre studier (Rao et al., 2024). Men forskningen finner altså at biologiske avvik ser ut til å være årsak til symptomer ved PCC.
- Videre kan ifølge Reme og Jacobsen «faktorer som bekymring, unngåelse og stress bidra til at tilstanden blir langvarig», men de kommer ikke med dokumentasjon som tilsier at PCC skulle oppføre seg annerledes enn andre sykdommer. De refererer kun til en studie om kyssekyken, og en om bekkenmerter. Vi er dog godt kjent med at slike faktorer bidrar til å forverre både selvrapporterte symptomer, og sykdommer. En slik anerkjennelse ligger til grunn for de fleste pasientkontakter i helsevesenet.

Forskningen har vist at PCC trolig er en av de mest komplekse biologiske sykdommene vi kjenner til. Virusset går inn i og påvirker så mange ulike celletyper. Blant mekanismer som er påvist, er betennelse i blodårene, viral persistens, vedvarende inflammatorisk respons, autoimmunitet (Santos Guedes de Sa et al., 2024), reaktivering av andre virus og dysbiose (Davis et al., 2023). COVID-19 kan føre til organskader og -dysfunksjon i nesten alle kroppens organer, inkludert immunsystemet, blodårene, hjernen, hjertet (Goerlich et al., 2024) og nyrene (Group, 2023). Pasienter rammes dog på veldig forskjellig vis, og havner derfor hos ulike organspesialister og behandlere, om de i det hele tatt får behandlingstilbud. Behandling av PCC må individualiseres. Det haster å få gjennomført forskning på medisinsk behandling av PCC i tråd med de cellebiologiske og immunologiske funn som er gjort.

Foreløpig er det forsket lite på psykologiske faktorer, trolig fordi de fleste resultater peker i andre retninger, og det er allerede allment akseptert at psykologiske faktorer spiller en viktig rolle for pasienters symptomer ved alle medisinske tilstander.

Problematiske etikk ved MBRT

Til tross for feilaktig eller manglende dokumentasjon resonnerer forfatterne seg frem til sin hypotese: Symptomene kan være «reversible konsekvenser av prosesser som langvarig stress». De mener at MBRT «gitt over fire timer sammen med digital oppfølging er virkningsfull nok til å kunne gjøre voksne friske av long covid».

Likhetstrekkene mellom MBRT og «Lightning Process» (LP) er slående. LP er en omstridt behandlingsmetode som i 2021 ble frarådet brukt for pasienter med ME/CFS av

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)(2024). Metoden er likevel i bruk av ikke-helsepersonell i Norge.

Ifølge forfatterne har del 1 av MBRT som mål å «oppdatere hjernens forventninger slik at alarmen slås av og symptomene reduseres og/eller forsvinner». Det innebærer å overbevise pasienten om at det ikke foreligger biologisk sykdom. Da må premisset være at biologiske forandringer ved PCC er så minimale (eller fraværende) at det er forsvarlig å unnlate å gi annen behandling. Vitenskapen støtter ikke et slikt syn. Vi mener det er etisk uforsvarlig å med overlegg formidle uriktig informasjon til pasienter.

Del 2 består, som LP, av øvelser rettet mot stressregulering og «prosessering av symptomalarmer». Pasientene instrueres i å gjennomføre aktiviteter selv om symptomer dukker opp under aktivitet, og selv om de oppleves skremmende. Men det er etisk problematisk om man ikke screener pasienter for post-exertional symptom exacerbation (PESE, også kalt PEM), som en del pasienter med PCC plages med (Twomey et al., 2022), før slike tiltak. Symptomet har vært fremstilt som uvesentlig av medlemmer av Oslo Chronic Fatigue Consortium, som Reme tilhører (Kristiansen, 2023; Oslo Chronic Fatigue et al., 2023; Oslo Chronic Fatigue Consortium), men pasienter med PESE har lang erfaring i at det å overskride tålegrensen kan medføre langvarig og alvorlig forverring av plagene (Kristiansen, 2023). I 2015 rapporterte Nasjonalt forskningssenter innen komplementær og alternativ medisin (NAFKAM) at 15 av 41 pasienter hadde hatt et «uvanlig negativt forløp» etter LP (Baumgarten-Austrheim et al., 2015). Ny kunnskap finner at ved PESE kan aktivitet som overstiger pasientens tålegrense, føre til skade på muskulatur, mulig irreversibel (Appelman et al., 2024).

Hvorfor tilsidesettes internasjonale retningslinjer i Norge?

Internasjonale behandlingsretningslinjer for ME/CSF og PCC (National Institute for Health and Care Excellence, 2024) fraråder tiltak som ikke tar hensyn til pasientens tålegrense. WHO gir likedan en «strong recommendation that exertional desaturation and cardiac impairment following COVID-19 should be ruled out and managed before consideration of physical exercise training» ved PCC (World Health Organization, 2023).

I stedet anbefales «pacing», aktivitet der pasienten nettopp instrueres i å ikke overstige tålegrensen. Behandlingen krever veiledning og stor tålmodighet, særlig fordi pasienten ofte tåler svært lite initialt. Men om man klarer å ikke overstige tålegrensen over tid, kan grensen ofte økes sakte, med bedring og økt funksjonsnivå som resultat. Ved tilstander der man opplever forverring ved å overskride egen tålegrense, er det dog naturlig å tenke seg at ulike psykososiale forhold kan spille inn, for eksempel om pasienten opplever trygghet i det å sette grenser. Det er heller ikke sikkert vi klarer å løse alle problemene medisinsk, og veien frem er lang. Tverrfaglig forskning på ulike behandlingsformer, inkludert behandlingsmodaliteter fra nevropsykologien, kan være viktig. Men fagpersoner kan ikke unnlate å anerkjenne store deler av forskningsfeltet på sykdommen man uttaler seg om. Slik formidling er misledende og kan bidra til at forskning på virksom behandling forsinkes. Studier må også designes så deltakere er sikret mot skade.

Merknad. Ingen oppgitte interessekonflikter

TEKST

Gunhild Alvik Nyborg, Koronastudien, Oslo universitetssykehus

KONTAKT: gunh-ny@online.no

Arne Søråas, Koronastudien, Oslo universitetssykehus

Sofie Buer, Lovisenberg sykehus

Anders B. Nygaard, Koronastudien, Oslo universitetssykehus

Jonas R. Kunst, Psykologisk institutt, UiO

+ Vis referanser

Appelman, B., Charlton, B. T., Goulding, R. P., Kerkhoff, T. J., Breedveld, E. A., Noort, W., . . . Wust, R. C. I. (2024). Muscle abnormalities worsen after post-exertional malaise in long COVID.

(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44432-3>

Barros-Aragao, F. G. Q., Pinto, T. P., Carregari, V. C., Rezende, N. B. S., Pinheiro, T. L., Reis-de-Oliveira, G., . . . Tovar-Moll, F. (2024). Changes in neuroinflammatory biomarkers correlate with disease severity and neuroimaging alterations in patients with COVID-19 neurological complications.

, 100805.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2024.100805>

Baumgarten-Austrheim, B., Salamonsen, A. & Fønnebø, V. (2015).

. Universitetet i Tromsø.

Cerier, E., Lung, K., Kurihara, C. & Bharat, A. (2023). Lung Transplantation in Coronavirus-19 Patients: What We Have Learned So Far.

(2), 347-357.

<https://doi.org/10.1016/j.ccm.2022.11.017>

Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. & Iwasaki, A. (2022). Unexplained post-acute infection syndromes.

(5), 911-923. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01810-6>

Davis, H. E., McCorkell, L., Vogel, J. M. & Topol, E. J. (2023). Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations.

(3), 133-146.

<https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>

Douaud, G., Lee, S., Alfaro-Almagro, F., Arthofer, C., Wang, C., McCarthy, P., . . . Smith, S. M. (2022). SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank.

(7907), 697-707. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

Ellingjord-Dale, M., Brunvoll, S. H. & Soraas, A. (2024). Prospective Memory Assessment before and after Covid-19.

(9), 863-865.

<https://doi.org/10.1056/NEJMc2311200>

Goerlich, E., Chung, T. H., Hong, G. H., Metkus, T. S., Gilotra, N. A., Post, W. S. & Hays, A. G. (2024). Cardiovascular effects of the post-COVID-19 condition.

(2),

118-129. <https://doi.org/10.1038/s44161-023-00414-8>

Greenhalgh, T., Sivan, M., Perlowski, A. & Nikolich, J. Z. (2024). Long COVID: a clinical update.

. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01136-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01136-X)

Group, C. M. P.-C. C. (2023). Multiorgan MRI findings after hospitalisation with COVID-19 in the UK (C-MORE): a prospective, multicentre, observational cohort study.

(11), 1003-1019. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00262-X)

Invernizzi, A., Renzetti, S., van Thriel, C., Rechtman, E., Patrono, A., Ambrosi, C., . . . Horton, M. K. (2024). COVID-19 related cognitive, structural and functional brain changes among Italian adolescents and young adults: a multimodal longitudinal case-control study.

(1), 402. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03108-2>

Kristiansen, N. (2023). Folk kan bli friske av ME, long covid og utbrenthet, ifølge 50 forskere og leger. <https://www.forskning.no/me-sykdommer/folk-kan-bli-friske-av-me-long-covid-og-utbrenthet-ifolge-50-forskere-og-leger/2257472>

Lai, Y. J., Liu, S. H., Manachevakul, S., Lee, T. A., Kuo, C. T. & Bello, D. (2023). Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. , 1085988.

[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00262-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00262-X)

National Institute for Health and Care Excellence. (2024).

NCBI/NLM Computational Biology Branch. Long Covid. Post-COVID conditions and sequelae. In : NIH NLM.

Oslo Chronic Fatigue, C., Alme, T. N., Andreasson, A., Asprusten, T. T., Bakken, A. K., Beadsworth, M. B., . . . Wyller, V. B. B. (2023). Chronic fatigue syndromes: real illnesses that people can recover from. (4), 372-376.

<https://doi.org/10.1080/02813432.2023.2235609>

Oslo Chronic Fatigue Consortium (u.å.). Oslo Chronic Fatigue Consortium: a fresh perspective on chronic fatigue syndromes and post-covid conditions. <https://www.oslonetwork.no/news>

Owe, J. F., Naess, H., Gjerde, I. O., Bodtker, J. E. & Tysnes, O. B. (2016). Investigation of suspected chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. (3), 227-232. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.15.0229>

Peluso, M. J. & Deeks, S. G. (2024). Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics. (20), 5500-5529. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054>

Peluso, M. J., Ryder, D., Flavell, R. R., Wang, Y., Levi, J., LaFranchi, B. H., . . . Henrich, T. J. (2024). Tissue-based T cell activation and viral RNA persist for up to 2 years after SARS-CoV-2 infection. (754), eadk3295.

<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adk3295>

Rao, S., Gross, R. S., Mohandas, S., Stein, C. R., Case, A., Dreyer, B., . . . Stockwell, M. S. (2024). Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 in Children. (3).

<https://doi.org/10.1542/peds.2023-062570>

Reme, S. E. & Jacobsen, H. B. (2024). Mind-Body ReprogrammeringsTerapi (MBRT): ny behandling for long covid. (12), 907-914.

<https://psykologtidsskriftet.no/fagessay/2024/12/mind-body-reprogrammeringsterapi-mbrt-ny-behandling-long-covid>

Rong, Z., Mai, H., Ebert, G., Kapoor, S., Puelles, V. G., Czogalla, J., . . . Erturk, A. (2024). Persistence of spike protein at the skull-meninges-brain axis may contribute to the neurological sequelae of COVID-19. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2024.11.007>

Rua, C., Raman, B., Rodgers, C. T., Newcombe, V. F. J., Manktelow, A., Chatfield, D. A., . . . Rowe, J. B. (2024). Quantitative susceptibility mapping at 7 T in COVID-19: brainstem effects and outcome associations. <https://doi.org/10.1101/2023.11.22.23298899>

Santos Guedes de Sa, K., Silva, J., Bayarri-Olmos, R., Brinda, R., Alec Rath Constable, R., Colom Diaz, P. A., . . . Iwasaki, A. (2024). A causal link between autoantibodies and neurological symptoms in long COVID. <https://doi.org/10.1101/2024.06.18.24309100>

Stein, S. R., Ramelli, S. C., Grazioli, A., Chung, J. Y., Singh, M., Yinda, C. K., . . . Chertow, D. S. (2022). SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy.

(7941), 758-763. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05542-y>

- Twomey, R., DeMars, J., Franklin, K., Culos-Reed, S. N., Weatherald, J. & Wrightson, J. G. (2022). Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. (4). <https://doi.org/10.1101/2021.06.11.21258564>
- Wang, K., Khoramjoo, M., Srinivasan, K., Gordon, P. M. K., Mandal, R., Jackson, D., . . . Oudit, G. Y. (2023). Sequential multi-omics analysis identifies clinical phenotypes and predictive biomarkers for long COVID. (11), 101254. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101254>
- World Health Organization. (2023). <https://www.who.int/teams/health-care-readiness/post-covid-19-condition>
- Xie, Y., Choi, T. & Al-Aly, Z. (2024). Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Delta, Delta, and Omicron Eras. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403211>
- Zuo, W., He, D., Liang, C., Du, S., Hua, Z., Nie, Q., . . . Cao, B. (2024). The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. (8), 845-855. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00171-3)