

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Indhold

Evidensgennemgang december 2022 – senfølger efter covid-19 sygdom	2
Sammenfatning.....	2
Definition af senfølger	4
Metoderamme.....	4
Resultater af systematisk søgning.....	5
Eksisterende retningslinjer.....	5
Litteraturliste	15

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Evidensgennemgang december 2022 – senfølger efter covid-19 sygdom

Sammenfatning

Følgende er en gennemgang af udvalgt litteratur omhandlende senfølger efter COVID-19 sygdom fundet i en systematisk søgning efter eksisterende kliniske guidelines for perioden januar 2022 til 19. oktober 2022. Evidensgennemgangen er en mindre opdatering af en tidligere gennemgang som blev foretaget i september 2021, hvor der blev søgt efter retningslinjer, systematiske reviews og primær studier.

Der er i litteraturen fortsat konsensus om, at de første 4 uger efter smitte regnes som den primære infektion. Siden sidste evidensgennemgang fra september 2021 har WHO publiceret en case definition som flere internationale institutioner anvender. De inkluderede publikationer læner sig op af WHO's case definition.

Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms and that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction but also others and generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset following initial recovery from an acute COVID-19 episode or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time.

Senfølge symptomer

Resultaterne fra den opdaterede evidensgennemgang viser fortsat, at senfølger efter COVID-19 er forbundet med en række fysiske, sociale og psykologiske symptomer såvel som funktionelle begrænsninger, der kan udgøre en væsentlig udfordring for patientens velvære og livskvalitet. De fleste patienter ser ud til at komme sig inden for 4 uger efter akutte covid-19 symptomer. Nogle fortsætter dog med at have vedvarende symptomer eller oplever nye eller tilbagevendende symptomer.

Nogle symptomer ligner andre postinfektive syndromer, såsom myalgisk encephalomyelitis/kronisk træthedssyndrom, posturalt ortostatisk takykardisyndrom og andre former for dysautonomi eller mastcelleaktiveringssyndrom. Nogle af disse tilstande blev også rapporteret hos patienter efter sygdom med SARS og MERS.

Grundet manglende diagnostiske test, anbefaler NICE og CDC at man ser på symptomer og om patienter har haft covid-19. Derudover at man har udelukket anden bagvedliggende sygdom.

Senfølger efter covid-19 sygdom kan resultere i nedsat evne til at arbejde eller gå i skole, og

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

nedsat selvhjulpenshed, hvilket kan påvirke livskvaliteten. Dette kan have stor indvirkning på dårligt stillede grupper, hvilket kan medføre ulighed i sundhed.

Aktuelle anbefalinger vedrørende behandling af senfølger fokuserer på tværfaglig pleje og individorienteret behandling for at adressere den potentielle række af symptomer, der er unikke for hver patient. Forskellige metoder til at levere behandling er blevet foreslået og implementeret over hele verden, herunder specialiserede post-covid-19 klinikker og integration af behandling i primærpleje.

Der er begrænset viden om børn og senfølger efter covid-19, men viden tyder på at børn i mindre grad end voksne bliver ramt af senfølger.

Risikogrupper

Nogle personer, der bliver syge med covid-19 er muligvis mere i risiko for at udvikle senfølger end andre. Kvinder ser ud til at være mere udsatte for vedvarende symptomer, uafhængig af indlæggelsesstatus. I tillæg ser det også ud til at sværhedsgrad af covid-19 sygdom, flere symptomer ved diagnostetidspunktet samt forudgående komorbiditet, er korreleret med længden af symptomer. Faktorer, der yderligere kan have betydning for udvikling af senfølger efter covid-19 omfatter fysiske og psykiske konsekvenser af et langt eller kompliceret sygdomsforløb, herunder depression og angst samt sociale, miljømæssige og økonomiske stressfaktorer forårsaget af covid-19-pandemien.

Der kan opsummeres, at mange personer kan blive ramt af senfølger efter covid-19 og givet de varierende symptomer og den diagnostiske usikkerhed, kan det øge efterspørgslen på mange forskellige sundhedsydelser. Der er brug for mere forskning for at analysere individuelle risikofaktorer for at udvikle senfølger efter covid-19 og forstå, om og hvordan tilstanden kan være forbundet med andre sundhedsproblemer.

Begrænsninger ved den eksisterende evidens

På grund af manglende standardiserede diagnostiske kriterier, varierede undersøgelsesdesign og inklusions kriterier (f.eks. betragter nogle undersøgelser personer, der er indlagt med COVID-19, mens andre omfatter enhver, der mistænkes for at have haft COVID-19). Dette medfører at der er betydelig variation i prævalensen af senfølger. To oversigtsartikler rapporterer, at mellem 63% og 83% af personer med en bekræftet covid-19 kan opleve nye eller vedvarende symptomer 4 uger efter deres første diagnose. Disse oversigtsartikler rapporterer også at der er mellem 56% og 46% som fortsat oplever symptomer efter henholdsvis 12 uger og 90 dage. En undersøgelse rapporterer, at ca. 26% oplever symptomer efter 6 måneder. En undersøgelse vedrørende covid-19-infektion i Storbritannien viste, at 13,7 % af befolkningen med en positiv covid-19 test oplevede (selvrapporteret) symptomer i 12 uger eller længere.

Der er begrænset viden om interventioner til behandling af senfølger. Den beskrevne evidens baseres på små kohorte studier, case-serier samt enkelte randomiserede studier. Grundet variation i population, intervention og sammenligning samt manglende forskning, er der stor uvished om effekten af behandling af senfølger.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Der blev ikke identificeret retningslinjer, som væsentlig ændrer på den viden vi har fra den tidligere og mere omfattende evidensgennemgang fra 2021.

Definition af senfølger

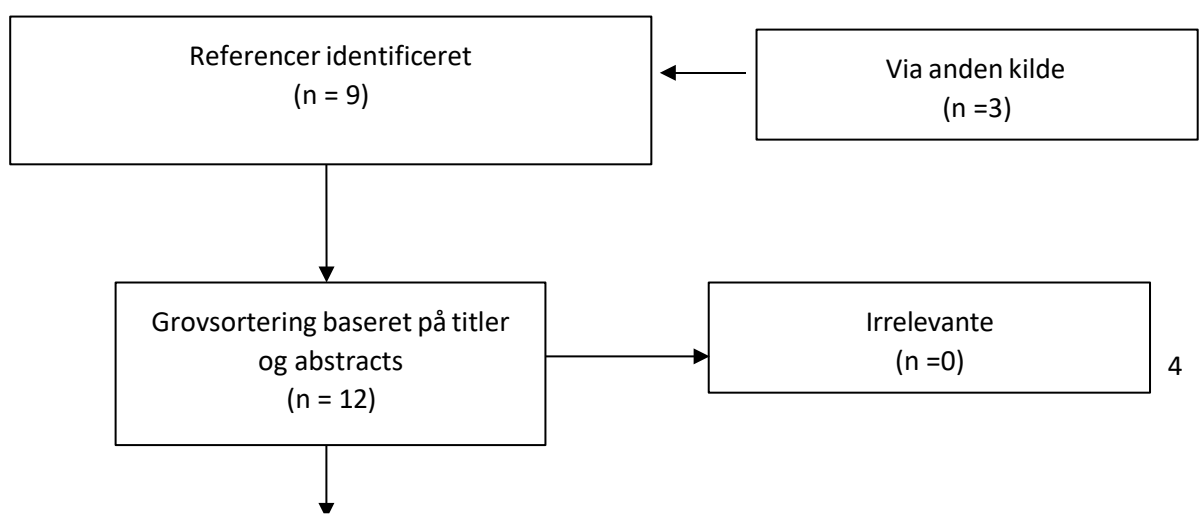
Som beskrevet i Sundhedsstyrelsen rapport "Senfølger ved COVID-19 Anbefalinger til organisering af indsatsen for patienter med langvarige symptomer ved Covid-19" fra december 2021, så udkom WHO i oktober 2021 med en definition på senfølger efter COVID-19. WHO definerer 'post-COVID-19' som mindst ét symptom, der bliver ved over to måneder efter en infektion med ny coronavirus, og som ikke kan forklares med andre diagnoser. Der kan være tale om symptomer fra sygdomsfasen, som fortsætter, eller om nye symptomer, der opstår. Efterfølgende publiceret litteratur som er inkluderet i denne evidensgennemgang læner sig op af denne definition. Selvom en standardiseret case definition fortsat er under udvikling, kan senfølger efter covid-19 i bredeste forstand betragtes som en manglende tilbagevenden til en sædvanlig helbredstilstand efter akut COVID-19-sygdom. Senfølger efter covid-19 kan også omfatte udvikling af nye eller tilbagevendende symptomer eller afsløring af en allerede eksisterende tilstand, der opstår, efter at symptomerne på akut COVID-19-sygdom er forsvundet.

Metoderamme

Metoderammen er en gennemgang af guidelines, fundet ved en systematisk søgning udført 19. oktober 2022 og dækker over perioden januar 2022 til og med oktober 2022. Der er udelukkende søgt på retningslinjer, der omtaler potentielle senfølger af COVID-19. Denne afgrænsning til kun at inkludere retningslinjer er baseret på begrænset ressourcer til opgaveløsningen samt begrænset forventninger til udbyttet af en mere omfattende søgning efter dialog med vores internationale netværk.

Der er søgt på følgende websider og databaser: CADTHA, WHO – Covid database, NICE, NIPH, SBU og The Cochrane Library. Der er søgt med følgende termer: post covid-19, long covid-19 og long term covid kombineret med Guideline. Relevante guidelines er først blevet vurderet på titel/abstrakt niveau af én person (JFR). Af de guidelines som blev vurderet at være relevante, er fuldteksterne for disse blevet vurderet for inklusion af to personer (JFR, AU). De inkluderede guidelines er ikke blevet kvalitetsvurderet. Derudover er der også inkluderet litteratur som er identificeret ved at gennemgå internationale organisationers (CDC, CADTH) rapporter vedrørende senfølger efter covid-19. Et overblik over udvælgelsen af litteraturen kan ses i figur 1.

Flowchart – figur 1: Søgning efter retningslinjer





Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Resultater af systematisk søgning

Eksisterende retningslinjer

CDC

Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers, publiceret september 2022

Link:<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html#research>
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html

Studiedesign: Beskrivelse på deres hjemmeside.

Formål: Beskrivelse af den vigtigste viden om senfølger efter covid-19 til sundhedsprofessionelle.

Nomenklatur: long COVID, long-haul COVID, post-acute COVID-19, post-acute sequelae of SARS CoV-2 infection (PASC), long-term effects of COVID og chronic COVID.

Definition af senfølger: CDC bruger begrebet "post covid-19" som en paraplybetegnelse for den brede vifte af sundhedsmæssige konsekvenser, der kan være til stede fire eller flere uger efter infektion med COVID-19.

CDC definerer senfølger efter covid-19 som værende som ikke er i bedring 4 uger efter, selvom mange patienter fortsætter med at komme sig 4 og 12 uger efter akut sygdom.

Mens patienter stadig kan komme sig efter 12 uger, bliver vedvarende sygdom mere sandsynlig. CDC bruger en 4-ugers tidsramme, til at beskrive senfølger efter covid-19, for at understrege vigtigheden af indledende klinisk evaluering og understøttende behandling i løbet af de første 4 til 12 uger efter akut covid-19.

Selvom en standardiseret case definition fortsat er under udvikling, kan senfølger efter covid-19 i bredeste forstand betragtes som en manglende tilbagevenden til en sædvanlig helbredstilstand efter akut COVID-19-sygdom. Senfølger efter covid-19 kan også omfatte udvikling af nye eller tilbagevendende symptomer eller afsløring af en allerede eksisterende tilstand, der opstår, efter at symptomerne på akut COVID-19-sygdom er forsvundet.

Evidensgrundlaget:

CDC beskriver at senfølger efter covid-19 per juli 2021 kan anses som en funktionsnedsættelse (Americans with Disabilities Act) (https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html#footnote10_0ac8mdc).

Senfølger efter covid-19 er forbundet med en række fysiske, sociale og psykologiske symptomer såvel som funktionelle begrænsninger, der kan udgøre en væsentlig udfordring for patientens velvære og livskvalitet.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

De fleste patienter ser ud til at komme sig inden for 4 uger efter akutte covid-19 symptomer. Nogle fortsætter dog med at have vedvarende symptomer eller oplever nye eller tilbagevendende symptomer.

Nogle symptomer ligner andre postinfektive syndromer, såsom myalgisk encephalomyelitis/kronisk træthedssyndrom, posturalt ortostatisk takykardisyndrom og andre former for dysautonomi eller mastcelleaktiveringssyndrom. Nogle af disse tilstande blev også rapporteret hos patienter efter sygdom med SARS og MERS.

En bred vifte af andre nye eller igangværende symptomer og kliniske fund kan forekomme hos mennesker med varierende grader af covid-19 sygdom, herunder patienter, der har haft mild eller asymptomatisk covid-19 sygdom. Disse virkninger kan overlappende med multiorgankomplikationer eller med virkninger af behandling eller hospitalsindlæggelse. Denne kategori er heterogen, da den kan omfatte patienter, der har klinisk vigtige, men dårligt forståede symptomer (f.eks. tænke- eller koncentrationsbesvær, post-anstrengelsesmæssig utilpashed), som kan være vedvarende eller intermitterende efter akut infektion med covid-19. Almindelige rapporterede symptomer omfatter:

- Dyspnea or increased respiratory effort
- Fatigue
- Post-exertional malaise* and/or poor endurance
- Cognitive impairment or "brain fog"
- Cough
- Chest pain
- Headache
- Palpitations and tachycardia
- Arthralgia
- Myalgia
- Paresthesia
- Abdominal pain
- Diarrhea
- Insomnia and other sleep difficulties
- Fever
- Lightheadedness
- Impaired daily function and mobility
- Pain
- Rash (e.g., urticaria)
- Mood changes
- Anosmia or dysgeusia
- Menstrual cycle irregularities
- Erectile dysfunction

* [Post-exertional malaise \(PEM\)](#) is the worsening of symptoms following even minor physical or mental exertion, with symptoms typically worsening 12 to 48 hours after activity and lasting for days or even weeks.

Prævalens:

Forekomsten af senfølger efter covid-19 har været udfordrende at estimere, med estimater, der spænder vidt fra 5-30%. Årsagerne til denne variation i forekomsten af senfølger kan forklares ved:

- At det er forskellige symptomer eller tilstande, der er undersøgt.
- De anvendte tidsrammer varierer (tre uger og op til mange måneder efter covid-19 sygdom)
- Inkluderer blandet populationer (ambulant vs. indlagt)
- Variation i hvordan symptomer og tilstande er målt og opgjort (f.eks. selvrapportering vs. elektronisk patientjournaldatabase)

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Ifølge CDC's analyser af data om senfølger efter covid-19 sygdom fra US Census Bureau's Household Pulse Survey, administreret i juni og juli 2022, så estimeres det at 18-19% (ca. 1 ud af 5) af den voksne population i US, som har været syge med covid-19, oplever senfølge symptomer (symptomer som varer ved i minimum 3 måneder og som ikke var tilstede før covid-19 sygdom). Ca. 8% (ca. 1 ud af 13) af den voksne befolkning i US (med og uden covid-19 diagnose) har covid-19 senfølger.

Faktorer, der yderligere kan have betydning for udvikling af senfølger efter covid-19 omfatter:

- Præ-COVID komorbiditet (underliggende medicinske tilstande).
- Dekonditionering ved baseline eller efter et længerevarende akut sygdomsforløb, der kan være uspecifikt for COVID-19.
- Fysiske og psykiske konsekvenser af sygdom med et langt eller kompliceret sygdomsforløb, herunder depression og angst.
- Sociale, miljømæssige og økonomiske stressfaktorer forårsaget af COVID-19-pandemien.

Risikogrupper:

- Kvinder oplever oftere covid-19 senfølger end mænd.
- Procentdelen af voksne, der rapporterede senfølger (blandt dem der havde COVID-19), var ikke signifikant forskellige på tværs af etniske grupper.
- Biseksuelle - og transkønnede voksne var mere tilbøjelige til at rapportere, at de oplevede senfølger end voksne med andre seksuelle orienteringer og kønsidentiteter.
- Voksne med funktionsnedsættelse var mere tilbøjelige til at rapportere at de oplevede senfølger end voksne uden funktionsnedsættelse.

Patienter, der oplever multisystem inflammatorisk syndrom (MIS) under eller efter COVID-19 sygdom, har muligvis højere risiko for vedvarende påvirkning af organsystemet og senfølger. Det er ukendt, hvor længe påvirkning af organsystemet kan vare ved, og om virkningerne kan føre til kroniske helbredstilstande.

Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH)

Post-COVID-19 Condition: A summary of existing guidelines, publiceret 4. august 2022

Link: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/HC0037-Post-COVID-19-Conditions-Guideline.pdf>

Studiedesign: Oversigt over guidelines vedrørende senfølger efter covid-19. Det er foretaget en systematisk søgning som er gennemgået af to personer uafhængigt af hinanden. Der er søgt fra januar 2020 og frem. Kvaliteten af de inkluderede retningslinjer er vurderet med AGREE-II.

Formål: Formålet er at give et overblik over eksisterende retningslinjer vedrørende senfølger efter covid-19 sygdom. De omtalte retningslinjer er baseret på dem der er registreret på "COVID-19 recommendations map" (<https://covid19.recmaph.org/>).

Definition af senfølger: CADTH benytter den samme definition som WHO.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Evidensgrundlaget: Der blev identificeret 16 retningslinjer som omhandlede klinisk klassifikation, forebyggende forholdsregler, diagnostiske tilgange eller behandling af senfølger efter covid-19 sygdom. Anbefalingerne dækker over 7 forskellige fokusområder: diagnose, sundhedsvæsenet og ydelser, infektions kontrol/sygdomsovervågning, planlægning og monitorering, screening, behandling og rehabilitering samt vaccination. En oversigt over de inkluderede retningslinjer kan findes i tabel 1 - 7. I alt var der 11 retningslinjer som inkluderede anbefalinger relateret til diagnose. Herunder undersøgelse, laboratorie test og billeddiagnostisk (tabel 1 i CADTH [retningslinjen](#)). Der var 5 retningslinjer som inkluderede anbefalinger relateret til sundhedsvæsenet og ydelser, herunder management og patient monitorering (tabel 2 i CADTH [retningslinjen](#)). 6 retningslinjer omhandlede infektions kontrol/sygdomsovervågning. 6 retningslinjer vedrørende planlægning og monitorering. 4 retningslinjer relateret til screening. 11 retningslinjer relateret til behandling og rehabilitering og 6 retningslinjer relateret til vaccination tabel 1 – 7 i CADTH [retningslinjen](#).

CADTH

A condition-Level Review on Post-COVID-19 Condition (Long COVID), publiceret d. 21. September 2022

Link: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HL0001-DE0139-Scoping%20Summary%20Final.pdf>

Studiedesign: Scoping-resumé som ikke er baseret på resultater fra en systematisk søgning, men snarere giver et overblik over evidensen og nye forskningsspørgsmål, der kan hjælpe med at definere formålet for det forstående conditional-level review.

Formål: Formålet med dokumentet er at beskrive det foreløbige omfang og begrundelsen for at udarbejde et conditional-level review over senfølger efter covid-19 sygdom.

Definition af senfølger: Henviser til NICE og CDC's definition. Der findes en del oversigtsartikler der beskriver symptomer af senfølger efter covid-19, herunder længe og prævalens. Disse oversigtsartikler påpeger af senfølger efter covid-19 ikke er velklassificeret og der er behov for flere studier som benytter en case definition og som har en længere opfølgningstid (mere end 12 uger). Der henvises til WHO's arbejde med at udvikle en case definition.

Evidensgrundlaget: Der beskrives at flere oversigtsartikler beskriver de forskellige symptomer, længde og prævalens forbundet med covid-19 senfølger. Oversigtsartiklerne noterer at der er behov for flere høj-kvalitetsstudier der benytter en standard case definition samt flere studier med længere opfølgningstid (mere end 12 uger).

På grund af manglende standardiserede diagnostiske kriterier, varierede undersøgelsesdesign og inklusion kriterier (f.eks. betragter nogle undersøgelser personer, der er indlagt med COVID-19, mens andre omfatter enhver, der mistænkes for at have haft COVID-19). Dette medfører at der er betydelig variation i prævalensen af senfølger. To oversigtsartikler rapporterer, at mellem 63% og 83% af

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

personer med en bekræftet covid-19 kan opleve nye eller vedvarende symptomer 4 uger efter deres første diagnose. Disse oversigtsartikler rapporterer også at der er mellem 56% og 46% som fortsat oplever symptomer efter henholdsvis 12 uger og 90 dage. En undersøgelse rapporterer, at ca. 26% oplever symptomer efter 6 måneder. En undersøgelse vedr. covid-19-infektion i Storbritannien viste, at 13,7% af befolkningen med en positiv covid-19 test oplever (selvrapporteret) symptomer i 12 uger eller længere.

Risikofaktorer: Folk i alle aldre, med forskellig demografiske baggrund og allerede eksisterende sygdom kan blive ramt af senfølger. Viden fra kohorte studier indikerer at personer som oplever flere symptomer under den akutte fase eller personer med visse komorbiditeter (Hypertension og overvægt) i højere grad udvikler senfølger. En oversigtsartikel beskriver at alder, køn og hospitalisering er forbundet med vedvarende symptomer efter det akutte sygdomsforløb. Et kohortestudie rapporterer at personer med covid-19 sygdom (ikke indlagte) er mere tilbøjelige til at udvikle respiratoriske-, neurologiske-, metaboliske- eller kardiovaskulære symptomer i de efterfølgende 6 måneder efter et akut covid-19 forløb sammenlignet med personer, som ikke har været syge med covid-19. Der opsummeres, at mange personer kan blive ramt af senfølger efter covid-19 og givet de varierende symptomer og den diagnostiske usikkerhed, så kan det øge efterspørgslen på mange forskellige sundhedsydelser. Der er brug for mere forskning for at analysere individuelle risikofaktorer for at udvikle senfølger efter covid-19 og forstå, om og hvordan tilstanden kan være forbundet med andre sundhedsproblemer.

Der er begrænset med viden i forhold til børn og senfølger.

CADTH

An overview of post-COVID-19 condition (Long COVID), publiceret September 2021

Link: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hs-eh/EH0096%20Long%20COVID%20v.7.0-Final.pdf>

Studiedesign: Oversigt over litteratur vedrørende senfølger efter covid-19 sygdom. Der er foretaget en litteratursøgning og der er søgt mellem 1. januar 2019 og 4. juni 2021. Det er ikke et systematisk review og den inkluderede litteratur er ikke blevet kvalitetsvurderet. Søgningen er foretaget i flere databaser (MEDLINE og Embase). En reviewer har vurderet litteraturen i forhold til inklusion

Formål: Oversigt over litteratur vedrørende senfølger efter covid-19 sygdom.

Definition af senfølger: På det tidspunkt hvor denne publikation blev udgivet var der ikke en fælles definition af senfølger efter covid-19. Men henviser til WHO's arbejde vedr. en konsensus case definition.

Evidensgrundlaget: Senfølge symptomer kan variere idet covid-19 kan påvirke mange organer. Der rapporteres om generelle symptomer såsom træthed, feber og smerte. Men der rapporteres også om respiratoriske-, kardiovaskulære-, neurologiske, gastrointinale-, muskuloskeletale-, psykologiske/psykiatriske- og dermatologiske symptomer samt symptomer i øre, næse og hals. Senfølger efter covid-19 sygdom kan variere afhængig af patientkarakteristika. Det estimeres, at 21-23% af folk med covid-19 sygdom oplever symptomer 4 uger efter den akutte fase og at ca. 14% oplever symptomer 12 uger efter covid-19 sygdom. Det estimeres, at op mod 40% (selv-rapporteret) muligvis oplever symptomer op til et år efter covid-19 sygdom. Aktuelle anbefalinger vedr. behandling af senfølger fokuserer på tværfaglig

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

pleje og individorienteret behandling for at adressere den potentielle række af symptomer, der er unikke for hver patient. Forskellige metoder til at levere behandling er blevet foreslået og implementeret over hele verden, herunder specialiserede post-COVID-19 klinikker og integration af behandling i primærpleje. Senfølger efter covid-19 sygdom kan resultere i nedsat evne til at arbejde eller gå i skole, og nedsat selvhjulpethed, hvilket kan påvirke livskvaliteten. Dette kan have stor indvirkning på dårligt stillede grupper, hvilket kan medføre ulighed i sundhed.

Der er begrænset evidens vedrørende den kliniske effektivitet og omkostningseffektivitet af behandling af senfølger. Der er registreret en del studier, som er i gang med at undersøge dette område.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, publiceret 3. November 2022

Studiedesign: Denne retningslinje er udviklet og opdateret af NICE, SIGN og RCGP ved brug af NICEs interimme (midlertidige) processer og metoder for retningslinjer, som blev udviklet som reaktion på sundheds- og sociale kriser. Under sundheds- og socialkriser er der behov for presserende retningslinjer inden for få dage til et par uger. Der foretages målrettede litteratursøgninger for at identificere offentliggjorte og fortrykte retningslinjer og evidens, der er relevante for spørgsmålene i omfanget. Herefter udvælges potentielt relevante retningslinjer, offentliggjorte undersøgelser og fortryk baseret på titel og abstrakt. Fuldtekster inkluderes, hvis de opfylder inklusionskriterierne i PICO.

For retningslinjer, der ikke er blevet NICE-akkrediteret eller vurderet som troværdige af uafhængige kilder (såsom ECRI), anvendes AGREE II-instrumentet (eller en delmængde af de områder, der anvendes i AGREE II) til at vurdere kvaliteten, hvis det er muligt.

For alle inkluderede offentliggjorte undersøgelser og preprints opsummeres populationskarakteristika og nøgleresultater. De inkluderede offentliggjorte undersøgelser og preprints vurderes for risiko for bias ved hjælp af tjeklister, der passer til undersøgelsesdesignet (Cochrane Risk of Bias Tool for randomiserede kontrollerede studier, ROBINS-I Tool for observationelle studier). Den overordnede kvalitet af studierne er vurderet ved hjælp af GRADE-metoden.

De anbefalinger, der er udviklet til støtte for systemet under nødsituationen, er underlagt en "levende" tilgang, der består af en hyppig gennemgang af evidensgrundlaget og regelmæssig ajourføring efter behov.

Formål: NICE, SIGN og RCGP har udviklet denne retningslinje med en "levende" tilgang, hvilket betyder at målrettede dele af retningslinjen kontinuerligt vil blive gennemgået og opdateret efterhånden som ny evidens opstår. Der udarbejdes ugentlige søgninger, hvorefter anbefalinger bliver opdateret i overensstemmelse med ny evidens og praksisændringer. Formålet er også at producere nye anbefalinger, der hvor der ses et behov.

Definition af senfølger:

Igangværende symptomatisk covid-19: Tegn og symptomer på covid-19 fra 4 uger til 12 uger.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Post-covid-19 syndrom: Tegn og symptomer, der udvikler sig under eller efter en infektion i overensstemmelse med covid-19, fortsætter i mere end 12 uger og kan ikke forklares med en alternativ diagnose. Det præsenterer normalt med klynger af symptomer, ofte overlappende, som kan svinge og ændre sig over tid og kan påvirke ethvert system i kroppen. Post-covid-19 syndrom kan overvejes inden 12 uger, mens muligheden for en alternativ underliggende sygdom også vurderes.

Ud over de kliniske tilfældes definitioner bruges udtrykket 'long COVID' almindeligvis til at beskrive tegn og symptomer, der fortsætter eller udvikler sig efter akut covid-19. Det omfatter både igangværende symptomatisk COVID-19 (fra 4 til 12 uger) og post-covid syndrom (12 uger eller mere).

Evidensgrundlaget:

Der var ingen ændringer til case definitionen ved gennemgang af evidensen.

Tegn, symptomer og prævalens: Evidens fra tre systematiske reviews beskrev deltagerrapporteret symptomer fra mindst 4 uger efter opstået akut covid-19 eller udskrivelse fra hospital. Tegn og symptomer rapporteret i mindst to af de systematiske reviews kan ses i Tabel 3 til 11 [her](#). Overordnet er tegn og symptomer opdelt i følgende typer: Systemiske, kardiovaskulære, øvre luftvejs-, gastrointestinale, muskuloskeletale, neurologiske eller neuromuskulære, psykologiske, neurokognitive og øvrige symptomer.

Ud af de oftest rapporterede symptomer var de mest prævalente træthed, dyspnø, hoste, søvnforstyrrelser, angst og depression, kognitiv forringelse og koncentrationsbesvær.

Der var variation i symptomernes forekomst over tid. Symptomer som træthed og koncentrationsbesvær forblev prævalent både ved 4-12 uger og ved 12+ uger. Forekomsten af de øvrige symptomer blev mindre over tid.

Børn og unge: To studier foreslog at ældre børn oftere havde symptomer på long-COVID-19 i forhold til yngre børn (Osmanov 2021, Stephenson 2021). Et eller flere i forvejen eksisterende tilstande som allergier, eksem og astma blev rapporteret som værende risikofaktorer for langvarige effekter i to studier (Buonsenso 2021a, Osmanov 2021). I [tabel 5](#) kan man finde de mest rapporterede symptomer på long-COVID-19 hos børn.

Risikofaktorer: Meta-analysen af Thompson 2021, identificerede 7 risikofaktorer og beskyttende faktorer associeret med forøget risiko for vedvarende symptomer efter 4 ugers sygdom. Meta-analysens resultater kan ses i [tabel 3](#). Risikofaktorerne var: køn (kvinde), dårlig præ-pandemisk mental sundhed, dårlig generelt helbred, astma samt overvægt eller fedme. En beskyttende faktor var ikke-hvid etnisk oprindelse.

Vaccinernes effekt: Der blev i alt inkluderet 19 studier i evidensgennemgangen.

Ved vaccination før smitte med covid-19 (to doser plus booster), kan der være en lavere forekomst af long-COVID-19 (senfølger) ved 12+ uger efter smitte. Sikkerheden er lavere ved en enkelt dosis før smitte. Evidensen stammer fra 9 studier.

Vaccination efter første covid-19-infektion. Der er fortsat usikkerhed om effekten af covid-19-vaccination på symptomer hos mennesker, der oplever langsigtede virkninger af covid-19. Resultaterne af evidensen er blandede. Nogle undersøgelser rapporterer signifikante forbedringer i symptomer, mens andre viser ingen

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

effekt på symptomer og undertiden forværring af symptomer. På grund af undersøgelsesernes art og forvirrende variabler er det ikke muligt med sikkerhed at tilskrive de observerede resultater i undersøgelseerne covid-19-vaccination. Evidensen stammer fra 11 studier.

Patienters og pårørendes syn og oplevelser: vedrørende tegn og symptomer, adgang til services, hvordan deres symptomer bliver vurderet, håndtering af symptomer og rehabilitering, patients plejesti, information og støtte, kommunikation med sundhedsprofessionelle er blevet gennemgået i et kvalitativt review af 5 studier. Alle 5 studier fokuserede på patienternes oplevelser og syn. Der er lille kvalitativ evidens på pårørendes oplevelser og syn. En opsummering af reviewets resultater kan findes i [tabel 1](#).

World Health Organization

A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, publiceret d. 6. Oktober 2021

Link: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1

Studiedesign: Der er foretaget en perspektiv Delphi konsensus undersøgelse (2 runder). Undersøgelsen inkluderede både patienter og klinikere.

Formål: Formålet var at kortlægge de vigtigste domæner som var relevante at inkludere i udviklingen af en global klinisk definition af senfølger efter covid-19 sygdom.

Definition af senfølger: WHO definerer 'post-COVID-19' som mindst ét symptom, der bliver ved over to måneder efter en infektion med ny coronavirus, og som ikke kan forklares med andre diagnoser. Der kan være tale om symptomer fra sygdomsfasen, som fortsætter, eller om nye symptomer, der opstår.

"Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS CoV-2 infection, usually 3 months from the onset of COVID-19 with symptoms and that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis. Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction but also others and generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset following initial recovery from an acute COVID-19 episode or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time."

Evidensgrundlaget: Der deltog i første runde 265, hvoraf der var 241 komplette svar og 24 ukomplette svar. I anden runde var der 195, hvoraf der var 178 komplette svar og 17 ukomplette svar. Fra en indledende liste med 14 identificerede domæner blev 11 udvalgt i runde 1. I runde 2 blev der tilføjet et domæne således at der endeligt var 12 domæner. Hvert domæne bestod af flere spørgsmål og i alt blev der spurgt til 45 emner. En klinisk case definition blev udviklet med de domæner, der nåede de foruddefinerede tærskler og yderligere udvidet med værdier, der nået borderline signifikans. Ordlyden blev trimmet i en iterativ proces. Definitionen kan ændre sig i takt med at der kommer mere viden om senfølger efter covid-19 sygdom.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Norwegian Institute of Public Health (NIPH), publiceret d. 15. februar 2022

Link: <https://www.fhi.no/en/publ/2022/COVID-19-Post-COVID-19-condition-new/>

Studiedesign: Opdateret rapid-review som erstatter første udgave fra 10. august 2021. Reviewet inkluderer kontrollerede undersøgelser som inkluderer mere end 100 positive covid-19 cases (laboratorie testet) samt ukontrollerede undersøgelser med mere end 500 positive covid-19 cases og med en opfølgningstid på 6 måneder eller mere. Undersøgelser som hovedsagelig rapporterede om laboratorie- eller radiologiske fund samt ukontrollerede undersøgelser, der ikke var blevet peer-reviewed blev ekskluderet. Der er d. 29. oktober 2021 blevet søgt i databaserne MEDLINE og WHO Global research on coronavirus disease. En person har screenet på title/abstract og to personer har screenet fuldtekster. Ekspertter har været med at til at vurdere den inkluderet litteratur.

Formål: Formålet var at opsummerer den eksisterende viden vedrørende senfølger efter covid-19 sygdom. Herunder viden om andelen af patienter der får langvarige symptomer, type af symptomer, varighed af symptomer og hvilke patientgrupper, der har størst risiko for at senfølger. De inkluderede studier er kvalitetsvurderet med NIH Quality Assessment Tool for Case-Control Studies and Observational Cohort and Cross-Sectional Studies. Det var ikke muligt at lave meta-analyser.

Evidensgrundlag: Ni kontrollerede studier opfyldte inklusionskriterierne, hvoraf kun to var publiceret som «preprints» og ikke peer-reviewed. Fire studier sammenlignede covid-19 positive og covid-19 negative personer fra den generelle befolkning. To studier brugte tidligere influenzapatienter som kontrolgruppe. De fleste inkluderede data fra registre og medicinske journaler. To studier samlet inkluderede selvrapporeret data om symptomer, og to studier brugte standardiseret spørgeskemaer for at undersøge specifikke symptomer eller tilstande. De inkluderede studier inkluderede mellem 291 og 273.618 deltagere. I tillæg til de ni kontrollerede studier, så blev der inkluderet 11 ukontrolleret studier til at belyse de hyppigste symptomer og symptombyrde. De ukontrollerede studier inkluderede hovedsagelig covid-19-patienter som havde været indlagt på hospitalet. De fleste deltagere var ikke kritisk syge, men alle studierne inkluderede en andel af patienter som havde været indlagt på en intensivafdeling (op til 29% i et studie). To studier inkluderede både patienter som havde været indlagt på hospitalet og deltagere som ikke havde været indlagt. I alt var der mellem 518 og 8.679 deltagere inkluderet i studierne. Et studie inkluderede kun børn, de øvrige hovedsagelig middel aldre voksne. De vurderer kvaliteten på de inkluderede studier til at være rimelig til god.

Symptomer ved seks til tolv måneders opfølgning

Patienter indlagt på hospitalet med covid-19 ser ud til at have højere risiko for nye hospitalsindlæggelser, nye diagnoser og selvrapporeret symptomer ved opfølgning end dem som ikke er indlagt med covid-19 sygdom eller covid-19-negative kontroller. Sundheds-relateret livskvalitet (HRQoL) ser ud til at være lavere hos tidligere indlagte covid-19-patienter end blandt den generelle befolkning (kun 1 studie). Patienter med alvorlig covid-19 med behov for hospitalsindlæggelse har flere symptomer og længere varighed af symptomer sammenlignet med patienter som har været indlagt med influenza. Forskellen i symptombyrde mellem ikke-indlagte covid-19 (mild) og influenza patienter var mindre udtalt. Dette bekræftes i andre studier som ikke finder forskelle i nye hospitalsindlæggelse mellem patienter med mild/moderat covid-19 og

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

den generelle befolkning (kontrolgruppe). Enkelte ukontrollerede studier med en gennemsnitlig opfølgningstid på 8 måneder viste en reduktion i antallet af symptomer over tid, men trenden var ikke tydelig i alle studier.

Der er begrænset viden om børn og senfølger efter covid-19, men viden tyder på at børn i mindre grad end voksne bliver ramt af senfølger.

Kliniske tegn og symptomer ved seks til tolv måneders opfølgning

Kategorisering baseret på ICD symptomgrupper, fra tolv studier med hovedsagelig hospitalsindlagte patienter, viste størst spredning i forekomsten af generelle symptomer. Generelle symptomer, neurologiske symptomer og lungesyntomer var de hyppigste symptomkategorier.

Ukontrollerede studier og studier med få deltagere rapporterede mere ekstreme værdier. Kategorien med neurologiske symptomer skilte sig ud med flest enkeltstående symptomer og hyppigst rapporterede symptomer.

Risikofaktorer for senfølger efter covid-19

Et kontrolleret og fire ukontrollerede studier undersøgte risikofaktorer for langvarige symptomer.

Kvinder ser ud til at være mere udsatte for vedvarende symptomer, uafhængig af indlæggelsesstatus

I tillæg ser det også ud til at sværhedsgrad af covid-19 sygdom, flere symptomer ved diagnosetidspunktet samt forudgående komorbiditet er korreleret med længden af symptomer.

Forbehold ved evidensen

De fleste af studierne målte selvrapporert forekomst af symptomer, inkluderede kun covid-19-patienter, som havde været indlagt på hospitaler. Studier med både indlagte og ikke-indlagte patienter er hovedsagelig baseret på registerdata, som mangler information om mindre alvorlige symptomer, som ikke kræver medicinsk opfølgning. Det er derfor usikkert, hvor længe mindre alvorlige symptomer varer ved hos personer med mild til moderat sygdomsforløb.

Få studier måler sundhedsrelateret livskvalitet. Det ser ud til at covid-19-patienter scorer lavere på dette udfald end den generelle befolkning, men på grund af begrænset viden, så er der fortsat usikkerhed omkring dette fund.

Resultaterne af deres litteraturgennemgang afspejler studierne gennemført tidligt i epidemien, og der antages, at de forbedrede behandlingsmuligheder og vaccination må lede til mildere sygdomsforløb og potentielt lavere prævalens af senfølger.

På grund af heterogenitet på tværs af studier var det ikke muligt at foretage en metaanalyse. Der konkluderes derfor, at det ikke er muligt at bekræfte, at der er et kausal sammenhæng mellem positiv covid-19 test og senfølger efter covid-19 på baggrund af de inkluderede studier.

Kort opsummering: At være kvinde og at have haft et alvorligt covid-19 forløb kan være risikofaktorer for at få senfølger. Interventioner målrettet træthed, dyspnø og nedsat kognitiv funktion, især blandt de alvorlige Covid-19 tilfælde, bør muligvis prioriteres for at forebygge senfølger.

Dato 14-12-2022

Sagsnr. 05-0601-885

EBM/JFRR

Litteraturliste

- (1) WHO. Post COVID-19 condition clinical case definition WHO, 2019. 27 s.
- (2) CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers Updated sept. 2022. 2022:17 s.
- (3) NICE U. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 Main editor National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP) NICE, RCGP, and SIGN Publishing, version history and subscription 1.14 published on 01.03.2022. 2022:115 s.
- (4) NIPH, Norwegian Institute of Public Health. COVID-19: Post COVID-19 condition NIPH, 15. February 2022. 46 s.
- (5) Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). Post-COVID-19 Condition: A summary of existing guidelines. Opdateret: 4. august 2022. Senest hentet: 16. december 2022.2022. Link: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/ou-tr/HC0037-Post-COVID-19-Conditions-Guideline.pdf>.
- (6) Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). . CADTH scoping summery: A condition-Level Review on Post-COVID-19 Condition (Long COVID). Opdateret: 21. september 2022. Senest hentet: 16. december 2022. Link: Link: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HL0001-DE0139-Scoping%20Summary%20Final.pdf>.
- (7) Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH). CADTH horizon scan: An overview of post-COVID-19 condition (Long COVID), publiceret September 2021. Canadian journal og health technologies 2021;1(9):Senest hentet 16. december 2022.