

Indhold

Sammenfatning	2
Definition af senfølger	3
Metoderamme	3
Resultater af systematisk søgning	4
Eksisterende retningslinjer og anbefalinger	4
Alle aldersgrupper	4
Eksisterende viden om senfølger opdelt på symptomer	6
Publicerede systematiske reviews der omhandler senfølger/symptomer generelt	6
Publicerede systematiske reviews der omhandler psykologiske/psykiatriske symptomer eller lidelser	17
Reviews der omhandler angst og depression	17
Review der omhandler livskvalitet	18
Review omhandlende psykiatriske lidelser	19
Publicerede primærstudier der omhandler psykologiske/psykiatriske symptomer	20
Systematiske reviews omhandlende neurologiske symptomer	27
Respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion	33
Publicerede systematiske reviews der omhandler respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion	33
Publicerede primærstudier der omhandler respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion.	35
Kardiologiske symptomer og senfølger	42
Publicerede systematiske reviews der omhandler kardiologiske senfølger	42
Senfølger blandt børn	43
Risikogrupper og sværhedsgrad og senfølger	50
Visuelle forstyrrelser	60
Reumatologiske lidelser	60
Indsatser til behandling/håndtering af senfølger	61
Litteraturlisten	67
Bilag	72
Flowchart	72

Sammenfatning

Følgende er en gennemgang af udvalgt litteratur omhandlende senfølger af COVID-19 fundet i en systematisk søgning for perioden december 2020 til juli 2021. Evidensgennemgangen er en opdatering af en tidligere gennemgang som blev foretaget i december 2020.

Der er i litteraturen konsensus om, at de første 4 uger efter smitte regnes som den primære infektion. Der er fortsat ikke konsensus om en definition af begrebet COVID-19 med symptomvarighed >4 uger, i dette notat anvendes termene langvarige symptomer (4-12 uger) eller senfølger (>12 uger).

Resultaterne fra den opdaterede evidensgennemgang viser fortsat at en væsentlig andel af personer som har været syge med COVID-19 rammes af langvarige symptomer (>4 ugers varighed). I reviewet af Domingo et al. 2021 estimeres det at ca. 83 % oplever mindst et symptom 4-12 uger efter diagnosticering af COVID-19 (lav tiltro). Det er fortsat gældende at COVID-19 kan medføre en lang række senfølger, fra forskellige organsystemer. Siden første evidensgennemgang er der kommet flere studier på området med længere opfølgningstid af de personer som udviser tegn på senfølger. I reviewet af Domingo et al. 2021 estimeres det at ca. 56 % oplever mindst et symptom ved opfølgning >12 uger efter diagnosticering af COVID-19 (meget lav tiltro). Mulige senfølger inkluderer fortsat træthed, psykiske/psykiatriske lidelser, kognitive dysfunktion, respiratoriske symptomer (åndenød og nedsat lungefunktion) samt nedsat funktionsevne og livskvalitet. Der er nu publiceret en række systematiske reviews og enkelte metaanalyser der opgør forekomsten af senfølger efter COVID-19 infektion.

De hyppigst rapporterede respiratoriske symptomer ved korttidsopfølgning (4-12 uger efter diagnose) er dyspnø, der forekommer hos op i mod 26-38 % af patienterne og vedvarende hoste, der forekommer hos op i mod 14-28%. Ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose) er de hyppigst rapporterede respiratoriske symptomer fortsat dyspnø, der forekommer hos op i mod 22% og vedvarende hoste der forekommer hos omkring 5-19%. Der er lav til meget lav tiltro til evidensen og evidensen er sparsomt særlig vedrørende symptomer ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose) (Domingo et. al 2021).

De hyppigst rapporterede psykologiske symptomer er angst og depression med en prævalens på ca. 23% (lav tiltro) (Domingo et. al 2021) ved >12 uger efter diagnosticering af COVID-19, men prævalenser varierer fra 5-60% på tværs af studier og opfølgningstid. Nedsat livskvalitet rapporteres hos 6% – 69%. Det ses oftest hos ældre (>65) og forbindes i nogle studier med isolation. PTSD blev rapporteret ca. 1-4 måneder (postakut fase) efter indlæggelse hos 10-45% med en tendens til højere prævalens ved alvorlig sygdom. Kognitive dysfunktion forekommer blandt omkring 20% (varierende fra 10-55%) og det ser ud til at problemet aftager med tiden. Psykiatriske eller psykotiske senfølger ses hos 1-3% af patienterne og det ser ud til at sværhedsgraden af COVID-19 forløb samt tidligere psykiatrisk sygdom prædikerer psykiatriske senfølger.

Der er fortsat usikkerhed om hvilke faktorer der prædikerer psykologiske senfølger og ofte er prædiktorer ikke undersøgt. Evidensen antyder at kvinder muligvis er mere tilbøjelige til at rapportere psykologiske senfølger, især angst og depression.

Der er siden sidst kommet mere viden om de neurologiske senfølger af COVID-19, herunder studier med længere opfølgningstid på de personer som udviser neurologiske symptomer. Resultaterne fra oversigtsartikel over eksisterende systematiske reviews præsenterer 18 neurologiske symptomer forbundet med COVID-19 (Wildwing et al. 2021). Et systematisk review (Domingo et. al 2021) estimerer følgende

prævalenser: fatigue 51 % (lav tiltro), hovedpine 12%, forstyrrelser af smags- eller lugtesans 22% (meget lav tiltro), kognitiv forstyrrelser 24% (lav tiltro), koncentrationsbesvær 25% (moderat tiltro), hukommelsesproblemer 19% (moderat tiltro), forvirring 9% (meget lav tiltro), svimmelhed: 3% (lav tiltro) og kommunikationsbesvær 6%. Generelt er der lav tiltro til den eksisterende evidens. Evidensen indikerer at kvinder muligvis er i højere risiko for at udvikle neurologiske senfølger af COVID-19.

Der er siden sidste evidensgennemgang kommet mere viden om risikoen for at udvikle senfølger af COVID-19, men der er fortsat behov for studier med mere præciseret populationer samt større kohorter med længere opfølgningstid og en kontrolgruppe. Flere studier finder en positiv association mellem antal akutte symptomer og sværhedsgrad af sygdom med risiko for senfølger. Flere studier antyder at kvinder er i højere risiko for at opleve længerevarende symptomer eller senfølger som følger af et COVID-19 forløb. Personer med ko-morbiditet er muligvis også i øget risiko for senfølger. Derudover finder enkelte studier også en positiv association mellem BMI og senfølger. Der er inkonsistente resultater i forhold til om personer med KOL og astma er i øget risiko for senfølger.

Der er særligt kommet mere viden om senfølger blandt børn. Et nyt engelsk studie (Molteni et al. 2021) af senfølger blandt børn, publiceret i det anerkendte tidsskrift The Lancet, viser at ca. 4% af børn i alderen 5-17 år oplever symptomer i 28 dage eller længere. Varighed af symptomer var svagt associeret med alder, hvilket betyder at ældre børn oplevede symptomer i længere tid end yngre. De hyppigste senfølger der ses (eks. hovedpine, fatigue, ondt i halsen samt tab af smags og lugtesans minder om dem der ses hos voksne. Der er fortsat sparsom viden om behandling af senfølger samt viden om hvordan behandling i den akutte fase influerer på efterfølgende senfølger.

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.

Definition af senfølger

De enkelte studier anvender ikke en fastlagt/standardiseret definition for senfølger, hvorfor der fortsat er en betydelig variation i både nomenklaturen (se nedenstående liste) samt hvilken tidsramme de enkelte studier anvender i deres forsøg på at vurdere evt. senfølge efter en COVID-19 infektion.

En stor del af studierne anvender desuden ordet "sequelae" til at beskrive længerevarende symptomer som følge af COVID-19 infektion. Dette er for praktiske grunde i denne rapport blevet direkte oversat til "senfølger".

Metoderamme

Metoderammen er en opdateret narrativ gennemgang af udvalgt litteratur, fundet ved en systematisk søgning udført 7. juli og dækker over perioden d. 14. december 2020 og 7. juli 2021. Studierne er først blevet vurderet på titel/abstrakt niveau af én person (JFR, EGL). Af de studier som blev vurderet at være relevante, er fuldteksterne for disse blevet vurderet for inklusion af to personer (JFR, EGL, AU og CBK). De endelige udvalgte studier er beskrevet narrativt i dette dokument. Et overblik over udvælgelsen af litteraturen kan ses i bilaget (bilag 1). Der er udelukkende blevet fokuseret på studier, der omtaler potentielle senfølger af COVID-19. Efter samtale med NICE har de tilsendt relevante reviews vedrørende risikogrupper som er inkluderet i denne evidensgennemgang (n=15) (Information Services and COVID-19 Guidance Team, National Institute of Health and Care Excellence).

Symptomerne inddeles på baggrund af respektive organsystemer. Der er for hvert organsystem taget stilling til evidensgrundlaget, herunder om kvaliteten vurderes til at være henholdsvis tilstrækkelig, moderat eller sparsom.

Studiedesign som er blevet inkluderet:

- Systematiske reviews
- Randomiserede kontrolleret forsøg
- Observationelle studier

Studiedesign som er blevet ekskluderet i forbindelse med sortering:

- Forskning i akutte symptomer
- Letter to editor
- Protokoller
- Enkeltstående casestudier (<4 patienter inkluderet i studiet)

Hvis der inden for et område har været systematiske reviews er disse beskrevet forud for primær studier. Efterfølgende er relevante primær studier valgt ud og beskrevet.

Resultater af systematisk søgning

Eksisterende retningslinjer og anbefalinger

NICE guideline fra december 2020 er fortsat gældende. Det forventes at der publiceres en opdatering af guidelinen i løbet af efteråret 2021.

Alle aldersgrupper

NICE Guideline 2020 – publiceret 18 december 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>

Studiedesign: Guideline, udarbejdet af NICE i samarbejde med SIGN og RCGP. Retningslinjen er en "living guideline", hvilket betyder at retningslinjen løbende opdateres når der foreligger ny relevant evidens.

Følgende studiedesigns er blevet inkluderet i NICE guidelinen:

- Systematiske reviews af randomiserede kontrollerede forsøg eller observationelle studier
- Randomiserede kontrollerede forsøg
- Prospektive og retrospektive observationelle studier
- Deskriptive studier
- Case series og case reports
- Mixed studie designs

Fokus: Identifikation, vurdering og håndtering af senfølger af COVID-19 hos børn, unge og voksne. Det omhandler personer med bekræftet eller mistanke om COVID-19 infektion, som har/ikke har haft en positiv SARS-Co2-test og som har/ikke har været indlagt.

Definition og nomenklatur: Nomenklatur anvendt i retningslinjen til at definere faserne af COVID-19

- **Akut COVID-19** ("*acute COVID-19*"): symptomer på COVID-19 op til 4 uger efter start af infektionen
- **Vedvarende symptomatisk COVID-19** ("*ongoing symptomatic COVID-19*"): Symptomer på COVID-19 fra 4 til 12 uger efter start af infektionen.
- **Post-COVID-19 syndrom**: symptomer der udvikles under eller efter en infektion i relation til COVID-19, som fortsætter i mere end 12 uger og som ikke kan forklares ved anden sygdom. Dette omhandler en gruppe af symptomer, der kan være overlappende, fluktuerende i deres forløb og kan påvirke alle kroppens systemer.

- **Long COVID:** Samlet betegnelse for symptomer der forekommer eller forsætter ≥ 4 uger efter akut COVID-19. Long COVID er en samlet betegnelse der inkluderer ”vedvarende symptomatisk COVID-19” (fra 4 til 12 uger) og ”post-COVID-19 syndrome” (fra 12 uger eller derover)

Anbefalingerne: Retningslinjen indeholder for nuværende, anbefalinger omkring:

1. Information og skriftligt materiale omkring potentielle vedvarende symptomer til patienter med mistanke/bekræftet COVID-19 i den akutte fase
2. Brugen af en holistisk og personcentreret tilgang til vurdering af patienter med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19
3. Henvisning af patienterne med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19 til relevante tilbud, ved tegn på akutte symptomer eller komplikationer
4. Panlægning af det videre rehabiliteringsforløb til patienter med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19
5. Råd og information omkring egenomsorg (self-management) til patienter med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19
6. Vurdering af patienter som er henvist til en tværfaglig rehabiliteringsindsats
7. Særlig støtte af ældre og børn med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19
8. Opfølgning og monitorering af patienter med symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19
9. Deling af information på tværs af den faggrupper der indgår i den tværfaglige indsats
10. Organisering af den tværfaglige rehabiliteringsindsats

Typer af symptomer:

Retningslinjen henviser til at risikoen for at udvikle post-COVID-19 syndrom eller vedvarende symptomatisk COVID-19, er uafhængig af alvorligheden af patientens sygdomsforløb, herunder om patienten har været indlagt eller ej. Hos den enkelte patient, kan der være et overlap af flere samtidige symptomer fra flere organsystemer. Det enkelte symptom kan samtidig være fluktuerende i både graden af alvoren og varighed.

Der henvises til følgende mest hyppige rapporterede symptomer der ses ved langvarig COVID-19 (defineret som symptomer ≥ 4 uger efter akut COVID-19):

- **Respiratoriske symptomer:** Åndenød, hoste
- **Kardiovaskulære symptomer:** Brystsmerter, trykken for brystet, hjertebanken
- **Generelle symptomer:** Fatigue, feber, smerter
- **Neurologiske symptomer:** Kognitive problemer (koncentrations – og hukommelsesbesvær), hovedpine, søvnforstyrrelser, perifer neuropati, svimmelhed, delirium (i den ældre population)
- **Gastrointestinale symptomer:** Mavesmerter, kvalme, diarre og anoreksi og reduceret appetit blandt den ældre population
- **Muskelskeletale symptomer:** Ledsmarter, muskelsmerter
- **Psykologiske/psykiatriske symptomer:** Symptomer på depression og angst
- **Øre, næse og hals symptomer:** Tinnitus, ørepine, ondt i halsen, svimmelhed, tab af smag/lugtesans
- **Dermatologi:** Hududslæt

Evidensgrundlaget: Der er her tale om en grundig, veludført retningslinje ud fra de høje kvalitetsstandarder der anvendes i udarbejdelsen af en NICE guideline. Evidensgrundlaget i retningslinjen vurderes for nuværende til at være sparsomt. Evidensgrundlaget og dermed anbefalingerne vil kontinuerligt blive opdateret i takt med at der kommer ny evidens.

NICE guidelinen er senere blevet kommenteret i BMJ, herunder ift. definitionen af senfølger. Disse kan tilgås her:

- BMJ Webinar "long COVID – how to define and manage it": <https://regroup-production.s3.amazonaws.com/documents/ReviewReference/275569501/Covid.sen.id.851.pdf?AWSAccessKeyId=AKIAJBZQODCMKJA4H7DA&Expires=1610538211&Signature=1cGaiQE22RnGJo%2BKIFd7DUUnBBDI%3D>
- Editorial – NICE guideline on Long COVID <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4938>

Eksisterende viden om senfølger opdelt på symptomer

Publicerede systematiske reviews der omhandler senfølger/symptomer generelt

Nasserie et al. 2021: Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review.

Studiedesign: Systematisk review. Litteratur søgning efter engelsksprogede studier via: Pubmed og Web of science.

Formål: At undersøge hyppigheden og variationen af vedvarende senfølgesymptomer efter COVID-19-infektion. Senfølger defineret som vedvarende symptomer 30 dage efter den akutte fase eller 60 dage efter diagnosticering.

Symptomer i fokus: I alt blev 84 kliniske tegn eller symptomer inkluderet i den systematiske gennemgang, så symptomfokus er meget generelt.

Inkluderede studier: 45 studier (n=9751). Syv fra Kina, 32 fra Europa, to fra USA og to fra Canada, et fra Bangladesh og et fra Tyrkiet. Patienter var hovedsageligt oprindeligt indlagte patienter. 30 studier havde en population med en gennemsnitsalder under 60 år. I alt havde 14 studier en population med en gennemsnitsalder på under 50 år.

Fund: Hyppigste symptomer, var dyspnø (26 studier; medianfrekvens, 36,0%; IQR, 27,6% -50,0%), træthed eller udmattelse (25 studier; medianfrekvens, 40,0%; IQR, 31,0% -57,0%) og søvnforstyrrelser (8 studier; median 29,4%, IQR, 24,4% -33,0%). Ca. 72 % af patienterne rapporterede mindst et symptom ved sidste opfølgning. Også i de studier hvor opfølgningstiden var på 6 måneder.

Der var store variationer i design og kvalitet af de inkluderede undersøgelser, der havde implikationer for fortolkning og ofte begrænset direkte sammenlignelighed. Forskelle oftest i patientpopulationer, definitioner af opfølgningstid og længde og definitioner af resultatet, herunder definitioner af sygdommens sværhedsgrad.

Disponerende faktorer: Ikke beskrevet.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Ikke beskrevet. Studiet nævner at sygdomssværhedsgrad er meget heterogent beskrevet.

Kvalitet af studiet: To uafhængige reviewere foretog dataekstraktion. Kvaliteten af de inkluderede studier blev baseret på the National Institutes of Health Quality Assessment Tool for Observational and Cohort Studies. Stort set alle studier vurderes til at have lav eller moderat kvalitet.

Domingo et al. 2021: Prevalence of long-term effects in individuals diagnosed with COVID-19: a living systematic review

Studiedesign: Systematisk review med metaanalyser. Litteratursøgning er baseret på NICE's søgning og der er søgt indtil 15. januar 2021 i Embase, Medline, PsychInfo, og Cochrane Central. To reviewere screenede mulige studier for inklusion.

Inkluderede studier: Inkluderer i alt 36 observationelle studier. Af de 28 studier var 16 fra Europa, 6 fra Asien, 3 fra Nordamerika (herunder et fra Canada) og 3 kom fra andre lande. 17 af de 28 studier inkluderede kun voksne, 10 af de 28 studier havde ingen aldersrestriktioner og 1 studie ud af 28 inkluderede pædiatriske patienter. 12 ud af 28 studier rekrutterede kun indlagte deltagere (pga. COVID-19). 22 ud af 28 studier havde opfølgning mellem 4-12 uger fra COVID-19 diagnose, mens 21% (6/28) havde opfølgning efter 12 uger. 5 ud af 6 studier rapporterede outcomes op til 6 måneder efter diagnose.

Formål: At dokumentere omfanget af COVID-19 senfølger efter COVID-19 infektion og bestemme prævalensen af de enkelte senfølger på kort sigt (4-12 uger) og lang sigt (>12 uger).

Symptomer i fokus: Ser bredt på en lang række symptomer og komplikationer, både korttidssenfølger/symptomer (4-12 uger efter diagnose) og langtidssenfølger (> 12 uger efter diagnose). Desuden opgøres billeddiagnostiske outcomes og lungefunktionstest (studierne har kun data fra >12 ugers opfølgning).

Patientpopulation: Patienter med laboratorieverificeret COVID-19 infektion (28 studier) eller klinisk diagnosticeret af sundhedsprofessionel (8 studier). Her beskrives kun resultater for de 28 studier, der inkluderede patienter med laboratorieverificeret COVID-19 infektion.

Fund: Over 100 forskellige symptomer/senfølger er rapporteret i de inkluderede studier

Korttidssfølger/symptomer (4-12 uger efter diagnose):

83% af de inkluderede patienter rapporterer mindst et symptom på kort sigt (95% CI: 65; 93), lav tiltro.

Respiratoriske symptomer (4-12 uger):

Dyspnø: en metaanalyse (10 studier) viste en prævalens af dyspnø på 38 % (95 % CI: 27; 51), $p < 0.01$, meget lav tiltro.

Hoste: en metaanalyse (6 studier) viste en prævalens på 28 % (95 % CI: 22; 35), lav tiltro.

Symptomer fra øre/næse og hals: følgende symptomer blev rapporteret med en prævalens på mellem 7-20 %: Løbende næse, ømhed i halsen, stemmeforandring, slimproduktion og stoppet næse.

Neurologiske symptomer:

Fatigue: en metaanalyse (9 studier) viste en prævalens af fatigue på 51 % (95 % CI: 39; 64), $p < 0.01$, lav tiltro.

Hovedpine: prævalens 12% (3 studier)

Forstyrrelser af smags- eller lugtesans: metaanalyse (5 studier) viste en prævalens på 22% (95 % CI: 12; 36), meget lav tiltro.

Neurokognitive symptomer:

Kognitiv forstyrrelser: metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 24% (95 % CI: 18; 31), lav tiltro.

Koncentrationsbesvær: metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 25% (95 % CI: 22; 28) moderat tiltro.

Hukommelsesproblemer: metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 19% (95 % CI: 17; 22) moderat tiltro.

Forvirring: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 9% (95 % CI: 5; 03), meget lav tiltro.

Svimmelhed: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 3% (95 % CI: 0; 5), lav tiltro.

Kommunikationsbesvær: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 6% (95 % CI: 1; 11).

Søvn:

Søvnforstyrrelser: metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 36% (95 % CI: 10; 74), lav tiltro.

Indsovningsbesvær: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 9% (95 % CI: 7, 11), lav tiltro.

Mareridt: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 2% (95 % CI: 1; 3), lav tiltro.

Neuromuskulære symptomer:

Muskel og/eller ledsmerter: Prævalens 16-22% (1-3 studier), meget lav tiltro.

Synkeproblemer: Prævalens 8% (1 studie).

Kardiovaskulære:

Brystsmerter: metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 9% (95 % CI: 4; 19), lav tiltro.

Psykologiske symptomer:

Angst: en metaanalyse (2 studier) viste en prævalens på 29 % (95 % CI: 16; 48), meget lav tiltro.

Depression: en metaanalyse (3 studier) viste en prævalens på 0.23 % (95 % CI: 11; 40), meget lav tiltro.

PTSD: en metaanalyse (3 studier) viste en prævalens på 22 % (95 % CI: 14; 34)

Nedsat livskvalitet: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 53% (95 % CI: 43; 63)

Symptomer fra fordøjelsessystemet:

Fordøjelsesforstyrrelser: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 12 % (95 % CI: 6; 17)

Appetit problem: metaanalyse (3 studier) viste en prævalens på 10 % (95 % CI: 7; 13)

Diarré: metaanalyse (3 studier) viste en prævalens på 5 % (95 % CI: 3; 7)

Mavesmerter: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 4 % (95 % CI: 1; 6)

Vægttab: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 12 % (95 % CI: 6, 17)

Nyopstået urininkontinens: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 10 % (95 % CI: 4; 16)

Nyopstået anal inkontinens: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 3 % (95 % CI: 0; 6)

Kvalme: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 1 % (95 % CI: 0, 3)

Opkastninger: prævalens > 1%

Andre symptomer:

Generelle smerter og ubehag: en metaanalyse viste en prævalens på 40 % (95 % CI: 24; 58), lav tiltro.

Generel sygdomsfølelse/følelse af ikke at være fuldt rask endnu: en metaanalyse viste en prævalens 0.52 (95 % CI: 35; 68), lav tiltro.

Længerevarende symptomer (>12 uger efter COVID-19 diagnose):

56 % af de inkluderede patienter rapporterer mindst et symptom ved opfølgning > 12 uger (95% CI: 34, 75), meget lav tiltro.

Respiratoriske symptomer:

Dyspnøe: en metaanalyse (4 studier) viste en prævalens på 22 % (95 % CI: 12; 35), meget lav tiltro.

Hoste: (2 studier) tør hoste prævalens 6% (95 % CI: 4; 8), produktiv hoste tør hoste prævalens 5% (95 % CI: 3; 7).

Lungekomplikationer:

Nedsat lungefunktion: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 42 % (95 % CI: 25; 29), meget lav tiltro.

Hypertension i lungerne: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 7 % (95 % CI: 3; 12)

Lungeemboli: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 4 % (95 % CI:1; 7)

Interstitial lungesygdom: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 12 % (95 % CI: 6; 17)

Abnormal CT-scanning: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 8 % (95 % CI: 1; 15)

Neurologiske symptomer:

Fatigue: en metaanalyse (3 studier) viste en prævalens af fatigue på 47% (95 % CI: 27; 68), $p < 0.01$, meget lav tiltro.

Hovedpine: metaanalyse (3 studier) viste prævalens på 4 % (95 % CI: 2; 10).

Søvn

Søvnforstyrrelser: en metaanalyse (2 studier) viste en prævalens af søvnforstyrrelser på 0.26 (95 % CI: 24; 29), lav tiltro.

Neurokognitive symptomer:

Forvirring: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 2% (95 % CI: 1; 4), meget lav tiltro.

Svimmelhed: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 6% (95 % CI: 5; 7), lav tiltro.

Neuromuskulære symptomer:

Muskel eller ledsmerter: Prævalens 5-9% (3 studier), lav tiltro.

Synkeproblemer eller ømhed i halsen: Prævalens 4% (1 studie).

Kardiovaskulære symptomer:

Brystsmerter: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 5% (95 % CI: 4; 6), lav tiltro.

Strammende fornemmelse over brystet (tøndebandsfornemmelse): metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 6% (95 % CI: 3, 10), meget lav tiltro.

Psykologiske symptomer:

Angst eller depression: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 23 % (95 % CI: 21; 25), lav tiltro.

PTSD: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 17 % (95 % CI: 8; 27).

Symptomer fra fordøjelsessystemet:

Appetit problem: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 8 % (95 % CI: 7; 10)

Diarré: metaanalyse (2 studie) viste en prævalens på 2 % (95 % CI: 1; 4)

Diarré eller opkast: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 5 % (95 % CI: 4; 6)

Mavesmerter: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 3 % (95 % CI: 2; 5)

Kvalme: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 4 % (95 % CI: 1; 8)

Kvalme og/eller opkastninger: metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 2 % (95 % CI: 1; 4)

Andre symptomer:

Generelle smerter og ubehag: en metaanalyse (1 studie) viste en prævalens på 27 % (95 % CI: 25; 29), lav tiltro.

Disponerende faktorer: Ikke beskrevet.

Kvalitet af studiet: Rigtig god kvalitet, anvender GRADE, Prospero registreret, følger PRISMA. Grundig litteratursøgning (Embase; Cochrane, PsychInfo, PubMed/MEDLINE, søger efter grå litteratur, inkluderer studier på engelsk og fransk. To uafhængige forskere foretager studieselektion og dataekstraktion. Risk of bias vurdering af inkluderede studier, 19 studier vurderet til at have moderat risiko for bias mens 9 studier havde høj risiko for bias.

Cabrera Martimbianco et al. 2021: Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review

Studiedesign: Systematisk review og kvalitativ analyse.

Formål: At undersøge prævalens og beskrive COVID-19 senfølger og kliniske manifestationer.

Symptomer i fokus: Meget bredt. Oftest dyspnø, fatigue, neurokognitive symptomer

Inkluderede studier: 25 observationelle studier, herunder 10 prospektive kohortestudier og 13 retrospektive, 2 case reports. I alt indgik 5440 deltagere på tværs af de 25 studier.

Fund: Symptomer opstod 3 -24 uger efter udskrivelse/akut forløb. Mest prævalente senfølger: bryst smerter (rapporteret af op til 89%), fatigue (65%), dyspnø (61%), hoste (59%), påvirkning af kognition/hukommelse (57.1%), ledsmerter (54.7%), søvnforstyrrelser (53%), muskelsmerter (50.6%), og funktionsnedsættelse (50%). Risikofaktorer for senfølger: kvinde køn, høj alder og ko-morbiditeter. Ingen studier beskrev symptomvarighed.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Der sås sammenhæng mellem sygdomsintensitet/brug af ilt under indlæggelse og grad af senfølger.

Kvalitet af studiet: God søgning, inkluderer grå litteratur, tydeligere kriterier for studieudvælgelse samt grundig vurdering af studiekvalitet. Fem studier blev vurderet af moderat kvalitet og 20 af høj kvalitet.

Thompson et al. 2021: Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK

Studiedesign: Systematisk review baseret på registerdata. Metode lidt uklar. Studiet er udført for NHS England.

Formål: At undersøge sociodemografiske og helbredsrelaterede risikofaktorer for udvikling af COVID-19 senfølger.

Symptomer i fokus: Alle symptomer der er registreret i registret som COVID-19 senfølge (binære outcomes).

Inkluderede studier: 10 longitudinelle studier (n= 6.899), som er baseret på data på alle de personer som har en senfølgekode i registreret "primary care EHR".

Fund: Mellem 1.2 % (gennemsnitsalder 20), og 33.1 % (gennemsnitsalder 56) af de personer som havde været syge med COVID-19, rapporterede funktionsnedsættende senfølger efter mere end 4 uger.

Disponerende faktorer:

Følgende faktorer var forbundet med en øget risiko for COVID-19 senfølger: Kvindekøn OR=1.49 (95% CI:1.24; 1.79), astma: OR=1.32 (95% CI: 1.07; 1.62), overvægt OR=1.25 (95% CI: 1.01; 1.55), dårligt helbred inden COVID-19 infektionen OR=1.46 (95% CI: 1.17; 1.83) samt dårlig generel sundhed OR=1.62 (95% CI: 1.25; 2.09). Alder var associeret med en lineær stigning i senfølgesymptomer.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Ikke undersøgt.

Kvalitet af studiet: Ikke muligt at validere tallene direkte hos pt, når der er tale om elektronisk data. Studiet nævner selv at der nok er selektiv rapportering blandt de ældre patienter. Og at studiepopulationerne er meget heterogene. Studiet er udført for NHS England hvilket vel er et kvalitetsstempel. Den lave forekomst af registrerede senfølger (1.2 %) tyder vel lidt på, at de ikke får alle med.

Yusuf et al. 2021: Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis [version 1; peer review: 2 approved]. PROSPERO (CRD42021239187)

Studiedesign: Systematisk review og metaanalyse. Der er frem til den 30. januar 2021 søgt efter relevante studier i følgende databaser: PubMed, Scopus, and Web of Science. Udvælgelsen af studier på fuldtekstniveau blev foretaget af to uafhængige reviewere. En kvalitetsvurdering af de inkluderede studier blev foretaget ved brug af Newcastle-Ottawa scale (NOS).

Formål: At undersøge prævalens af langvarige gastrointestinale symptomer, herunder kvalme, opkast, diarré, nedsat appetit, mavesmerter og dysgeusia, blandt personer med tidligere mild eller alvorlig COVID-19 forløb.

Symptomer i fokus: Langvarige gastrointestinale symptomer, herunder kvalme, opkast, diarré, nedsat appetit, mavesmerter og forstyrrelser af smags- og lugtesans. Symptomvarighed mindst to uger efter udskrivelse fra hospital.

Inkluderede studier: Reviewet inkluderer 22 kohortestudier fra Kina, US, Tyskland, Iran, og Japan. Studierne har en opfølgningstid som varierer fra 14 - 153 dage efter udskrivelse fra hospital.

Fund:

Kvalme: Der blev fundet en prævalens på 3.23 % (95% CI: 0.54 %; 16.53 %), 4 studier, opfølgningstid 14-56 dage.

Opkast: Der blev fundet en prævalens på 3.19 % (95% CI: 1.62 %; 6.17 %), 3 studier, opfølgningstid 14-153 dage.

Diarré: Der blev fundet en prævalens på 4.12 % (95% CI: 1.07 %; 14.64 %), 7 studier, opfølgningstid 14-56 dage.

Nedsat appetit: Der blev fundet en prævalens på 4.41 % (95 % CI: 1.91 %; 9.94%), 3 studier, opfølgningstid 14-153 dage.

Mavesmerter: Der blev fundet en prævalens på 1.68 % (95 % CI: 0.84 %; 3.32 %). (3 studier, opfølgningstid 28 - 56 dage.

Forstyrrelser af smags- og lugtesans: der blev fundet en prævalens på 7.04% (95% CI: 5.96%; 8.30%), 6 studier, opfølgningstid 38-153 dage.

Tre studier undersøger sammenhæng mellem sværhedsgrad af COVID 19 og efterfølgende symptomer (kvalme, opkast, forstyrrelser af smags- og lugtesans samt nedsat appetit). Der blev ikke fundet nogen

sammenhæng mellem sværhedsgrad af COVID-19 og kvalme eller nedsat appetit (OR: 1.19 (95% CI: 0.51; 2.78) og OR: 0.84 (95% CI: 0.47; 1.5). Grundet manglende information om de resterende outcome, så var det ikke muligt at afdække eventuelle sammenhænge.

Kvalitet af studiet: God litteratursøgning, tydeligere kriterier for udvælgelse af studier til inklusion, samt grundig vurdering af studiekvalitet. De inkluderede studie havde en høj kvalitet. Studierne havde en newcastle-ottawa quality score mellem 7 og 9 på en skala mellem 0 og 9. En score over ≥ 7 indikere høj kvalitet.

Malik et al. 2021: Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review

Studiedesign: Systematisk review baseret på registerdata.

Litteratursøgning i PubMed, Medline, LitCOVID, CINAHL, Embase, og Web of Science. Artikler publiceret før 1. maj 2021 blev inkluderet i søgningen. Inkluderede studier: engelsksprogede RCT-studier, tværnsnits- og kohortestudier.

Formål: At beskrive prævalens af senfølger.

Symptomer i fokus:

Inkluderede studier: 21 studier (n= 54.730) medianalder 54 år. 10 studies fra Europa, 3 fra USA. Øvrige studier var fra Mexico, Saudi Arabien, Kina, Australien og Bangladesh. Alle studier inkluderede både tidligere indlagte og ikke indlagte patienter. I de fleste studier var den total opfølgningstid minimum fire uger. Tre studier havde 2 ugers opfølgning og i to studier var opfølgningstiden uoplyst.

Fund: Oftest forekommende kliniske symptomer: fatigue (54.11 %) (fatigue var stadig til stede efter 3 måneder hos patienter tidligere indlagt på intensiv), dyspnø (24.38 %), hårtab (23.21 %), svedtendens (23.6 %), søvnløshed (25.98 %), angst (17.29 %) og ledsmerter (16.35 %). Desuden blev der rapporteret nyopstået hypertension, diabetes, neuropsykiatriske forstyrrelser og urininkontinens. 68 % af patienterne rapporterer mindst ét post-akut symptom efter COVID-19 bedring. I alt 35 post COVID-19 symptomer blev identificeret.

Disponerende faktorer: Ikke beskrevet.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Ikke undersøgt.

Kvalitet: Kvaliteten af de inkluderede studier var vurderet med NIH quality assessment tool for observational studies: 8 studier (38 %) havde god kvalitet, 12 studier (57.14%) havde moderat kvalitet og 1 studie (4.76 %) havde lav kvalitet. Kvalitetsvurdering af inkluderede studier med Newcastle-Ottawa scale: 10 studier (47.61 %) havde god kvalitet, 11 studier (52.38 %) havde moderat kvalitet og ingen studier blev vurderet til at have lav kvalitet.

Michelen et. 2021: Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review

Studiedesign: systematisk review. Litteratursøgning i Medline, CINAHL, Global Health, WHO Global Research Database on Covid-19, LitCOVID, og Google Scholar frem til 17. marts 2021.

Formål: At beskrive prævalens af senfølgesymptomer.

Symptomer i fokus: alle senfølger/symptomer beskrevet i litteraturen.

Inkluderede studier: I alt 39 studier (n= 10.951) inkluderes heraf 32 kohortestudier, seks tværsnitstudier og et case studier. 48 % af de inkluderede personer er kvinder. Der inkluderes studier fra 12 lande, 24 studier fra Europa, ni fra USA og seks fra Asien. Opfølgningstid mindst 12 uger efter COVID-19 diagnose. Studier skulle inkludere mindst 100 personer. 26 studier inkluderede patienter der havde været indlagt med COVID-19 infektion. Fire studier (10 %) inkluderede ikke-indlagte patienter. Ni studier (23 %) inkluderede både indlagte og ikke-indlagte patienter. Længste gennemsnitlige opfølgningstid var 221.7 dage (SD: 10.9).

Fund: 41 % af patienterne havde nedsat muskelstyrke (95% CI: 25 %; 59 %), 33 % rapporterede utilpashed (95% CI: 15%; 57%), 31 % rapporterede fatigue (95% CI: 24%; 39%), 26 % rapporterede koncentrationsbesvær (95% CI: 21%; 32%) og 25 % rapporterede dyspnø: (95% CI: 18%; 34%). Andre rapporterede symptomer var: muskuloskeletale, neurologiske, og psykologiske.

37 % af patienterne rapporterede nedsat livskvalitet (95% CI: 18%; 60%). Ét billeddiagnostisk studie beskrev nedsat lungediffusionsevne hos henholdsvis 22 % (grad 3), 29% (grad 4), og 56 % af patienterne (grad 5–6).

Disponerende faktorer: Kun overfladisk beskrevet i studiet. De henviser hovedsagelig til "Office for National Statistics" (ONS) og beskriver at de i deres review har resultater, der matcher opgørelse fra ONS. Her ses at prævalensen af senfølger er højere hos kvinder og voksne i alderen 35 til 69 år. Desuden er der højere prævalens blandt patienter fra fattige områder, blandt sundhedsprofessionelle og blandt personer med ko-morbiditeter.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: 22 studier (56 %) beskrev sværhedsgraden af COVID-19 infektionen hos de indlagte patienter. Et studie fandt at et alvorligt akut COVID-19 forløb var associeret med dårligere resultater på gangfunktionstest. I alt 24–56% af patienterne havde dårligt resultater på gangfunktionstest,

Kvalitet: Kvalitetsvurdering af de inkluderede studier. 12 studier havde høj risiko for bias, 22 havde moderat kvalitet og fem studier havde lav risiko for bias.

Salamanna et al. 2021: Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data.

Studiedesign: Systematisk review baseret på kohortestudier, case-control studier, case-serier og case reports. Der er frem til den 15. februar 2021 søgt efter relevante studier i følgende databaser: PubMed, Web of Science, EMBASE og Google Scholar. Udvælgelsen af studier på fuldttekstniveau blev foretaget af to uafhængige reviewere. Referencelister på de inkluderede studier blev også gennemgået for relevant litteratur.

Patientpopulation: Patienter med milde, moderate og alvorlige COVID-19 forløb og som havde mindst 14 dages opfølgningen blev inkluderet.

Formål: At sammenfatte evidensen vedrørende senfølger blandt personer som tidligere har været smittet med COVID-19.

Symptomer i fokus: Alle typer af senfølger.

Inkluderede studier: Reviewet inkluderer 145 artikler publiceret frem til den 15. februar 2021. Af de inkluderede studier var der 47 kohortestudier (25 prospektive, 22 retrospektive), 11 tværsnitsstudier, to case-control studier, tre case-serier, 14 case reports, 10 reviews, 16 letters to the editor, tre commentary, to 'respons på commentary', en 'correspondance', seks 'editorial', 18 surveys, en 'opinion', en 'brief communication', en 'klinisk update', et 'view point', en 'practice', seks nyhedsartikler og en medicinsk hypotese.

Fund: Reviewet diskuterer at selvom der ikke eksisterer data med langtidsopfølgning og studier med store populationer så rapporteres der at en andel af patienter oplever langvarige følgevirkninger af COVID-19 i op til 6 måneder efter det akutte forløb. Disse symptomer er ikke kun til stede blandt personer med alvorlige COVID-19 forløb men også blandt personer med milde til moderate forløb. Reviewet finder at de hyppigste symptomer er abnormal lungefunktion herunder vedvarende dyspnø, general neurologisk svækkelse, smags- og lugte forstyrrelser, kronisk træthed, led- og brystmerter. Disse symptomer kan vare ved eller gentage sig i uger eller måneder efter endt COVID-19 forløb.

Personer med milde til moderate COVID-19 forløb oplever oftere kroniske træthed, tab af smag og lugtesans, dyspnø men også koncentrationsbesvær, hukommelsestab og forvirring. Disse symptomer synes at være til stede hos en højere procentdel af patienter, der oprindeligt var mere syge.

I tillæg til de symptomer der opleves hos personer med milde til moderate COVID-19 forløb, så oplever nogle personer med alvorlige og kritiske COVID-19 forløb lunge fibrotiske ændringer i op til 6 måneder efter infektion samt en høj reduktion i lungernes diffusionsevne (DLCO). På trods af at kognitiv svækkelse også er tilstede blandt personer med milde til moderat forløb så synes problemet at være tættere relateret til alvorlige og kritiske covid-19 forløb.

De inkluderede studier har variende kvalitet og bias forekommer i form af høj heterogenitet (blandet populationer) og bias i outcome assessment (eks. selvrapporterede symptomer).

Disponerende faktorer: Reviewet adresserer det ikke men nævner i diskussionen at kvinder er i højere risiko for senfølger og særligt blandt gruppen 40-50 år. Risikoen for senfølger er formenlig den sammen for mænd og kvinder efter 60 år.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Viser at der er en sammenhæng mellem sværhedsgraden af COVID-19 og hvilke senfølger der opleves blandt tidligere smittede.

Kvalitet: Grundig litteratursøgning. Udvælgelsen af studier på fuldtekstniveau blev foretaget af to uafhængige reviewere. De inkluderede studier er kvalitetsvurderet med forskellige vurderingsværktøjer, afhængigt af studiedesign, foreslået af NIH (Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies, The Quality Assessment Tool for Case-Control Studies, the Quality Assessment Tool for Systematic Reviews and Meta-Analyses. Letters, commentary, editorial, nyhedsartikel, survey, anden kommunikation og hypoteser blev ikke kvalitetsvurderet.

Lopez-Leon et al. 2021: More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Studiedesign: Systematisk review og meta-analyse. Der er foretaget en søgning i LitCOVID 6, PubMed, Medline og Embase og studier som er publiceret før 1. januar 2021 er inkluderet. Studier som havde mindre end 100 deltagere er ekskluderet.

Formål: At identificere studier der undersøger senfølger efter COVID-19 infektion samt at estimere prævalensen af senfølgesymptomer.

Symptomer i fokus: Senfølger generelt.

Inkluderede studier: 15 kohorte studier er inkluderet i reviewet (n=47.910)

Fund: Af de 15 inkluderede studier var otte fra Europa, tre fra USA og et studie var fra henholdsvis Australien, Kina, Egypten og Mexico. Studierne inkluderede mellem 102 og 44.799 personer, med en alder mellem 17-87 år. Opfølgningstiden varierede mellem 14 til 110 dage. I alt inkluderede 6 af studierne kun patienter som tidligere havde været indlagt i forbindelse med et COVID-19 forløb. De resterende studier inkluderede både personer med milde, moderate og alvorlige COVID-19 forløb. 80% rapporterer minimum 1 symptom efter COVID-19 forløb. De 5 hyppigste manifestationer var fatigue (58 %, 95% CI 42; 73), hovedpine (44 %, 95% CI 13; 78), Opmærksomhedsforstyrrelser (27 % 95% CI 19;36), hårtab (25 %, 95% CI 17; 34), dyspnea (24%, 95% CI 14; 36) (Tabel 2, Fig. 2).

Disponerende faktorer: Ikke undersøgt.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Et par enkelte studier rapporterer at fatigue forekommer oftere blandt kvinder og et enkelt studie rapporterer at polypnea og alopecia forekommer oftere hos kvinder.

Kvalitet: Forbehold for at reviewet ikke er vurderet ved peer review. Udvælgelsen af studier på fuldtekstniveau blev foretaget af to uafhængige reviewere. Kvaliteten af de inkluderede studier blev vurderet med udgangspunkt i MetaXL Guidelines, de inkluderede studier havde alle en kvalitetsscore på 8 eller mere. Meta-analyser viser stor heterogenitet og det kan diskuteres om det giver mening at poole estimater fra de enkelte studier. Forbehold for at konkludere på baggrund af analyserne.

Evidensgrundlaget – generelle symptomer:

Der er nu publiceret en række systematiske reviews og enkelte meta-analyser der opgør forekomsten af en lang række af senfølger efter COVID-19 infektion. Resultaterne fra metaanalyserne indikerer at en væsentlig andel af patienter med COVID-19 infektion rapporterer mindst et symptom både ved korttidsopfølgning (4-12 uger efter diagnose) hvor op imod 83% rapporterer mindst et symptom og også ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose) hvor op i mod 56% rapporterer mindst et symptom. Over 100 forskellige symptomer/senfølger er rapporteret i de inkluderede studier. De hyppigst rapporterede symptomer ved korttidsopfølgning er fatigue, generelle smerter eller ubehag, dyspnø, hoste, søvnforstyrrelser, neurokognitive symptomer (kognitive forstyrrelser, koncentrations- og hukommelsesproblemer), angst- og depressionssymptomer og nedsat smags- eller lugtesans, prævalenser mellem 19-51%.

Ved langtidsopfølgning er de hyppigst rapporterede symptomer fatigue, generelle smerter eller ubehag, dyspnø og søvnforstyrrelser, prævalenser mellem 22-47%. Der er generelt lav til meget lav tiltro til evidensen. Evidensen er fortsat sparsomt særlig vedrørende symptomer ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose).

Publicerede systematiske reviews der omhandler psykologiske/psykiatriske symptomer eller lidelser.

Reviews der omhandler angst og depression

Liu et. 2020: Mental health outcomes of coronavirus infection survivors: A rapid meta-analysis

Design: Systematisk review med metaanalyse. Opfølgningstid var indenfor 12 måneder i de fleste studier, enkelte studier havde længere opfølgningstid op til 46 måneder. Primært er der inkluderet tværsnitsstudier.

Søgning: Der blev søgt på følgende databaser: CNKI, Wanfang, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Baidu Scholar, and Google Scholar søgt fra June 2020. Artikler på engelsk eller kinesisk blev inkluderet.

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger.

Symptomer i fokus: Angst og depression.

Patientpopulation: 29 studier med udelukkende patienter der havde været indlagte pga. COVID-19.

Fund: Der er i dette studie 27 meta-analyser af forskellige angst/depression spørgeskemaer. Det generelle fund er, at patienter har et højere niveau af angst/depression ved udskrivelse end ved 12 måneders opfølgning, men selv ved 12 måneders opfølgning er niveauerne for angst og depressionssymptomer højere end for normalbefolkningen.

Kvalitet af studiet: To reviewere. Newcastle Ottawa Scale blev brugt til vurdering af kvalitet af de inkluderede studier. 21 ud af 29 studier havde lav eller moderat kvalitet og 8 studier havde høj kvalitet. Ingen publikationsbias. Stor heterogenitet mellem studier. Selekeret patientpopulation af tidligere indlagte patienter.

Shanbehzadeh et al. 2021: Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger, opfølgningsperiode længere end 1 måned efter udskrivelse eller efter symptomdebut.

Søgning: Artikler identificeret via PubMed, Scopus, Web of Science og Google Scholar - dateret fra 1. januar til 7. november 2020. Observationsstudier, RCT-studier, tværsnitsstudier, case kontrol studier og casestudier kunne inkluderes.

Symptomer i fokus: muskuloskeletale symptomer, funktionel status og livskvalitet.

Patientpopulation: 34 studier (n=8932) 56,3 % kvinder, 47,7 % mænd.

Fund: Hyppigst rapporterede fysiske helbredsproblemer var fatigue (28 % til 87%), smerter (myalgi 4,5% til 36%), ledsmerter (6,0% til 27%), nedsat fysisk kapacitet (seks minutters gangtest 180 til 561 meter) og reduceret ADL-funktion (physical role functioning, daily activities) (reduceret hos 15% til 54% af patienterne).

Hyppige forekommende psykiske problemer var angst (6,5% til 63%), depression (4% til 31%) og PTSD (12,1% til 46,9%).

Kvinder og patienter indlagt på intensiv afdeling rapporterede i højere grad fatigue, smerter, angst og depression (ODDS 2.2- to 2.5 for at udvikle psykiatrisk morbiditet).

Kvalitet af studiet: Klare kriterier, god litteratursøgning. Kun engelsk litteratur kunne inkluderes. Ingen vurdering af studiernes kvalitet.

[Review der omhandler livskvalitet](#)

Amdal et al. 2021: Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review

Formål: At identificere alle livskvalitetsrelaterede problemer som følger efter COVID-19 infektion.

Søgning: Litteratursøgning i følgende databaser: Medline, Embase, PsychInfo, Cinahl og Register. Søgning foretaget april 2020. 339 publikationer blev udvalgt heraf 34 reviews, 159 observationelle studier og 146 case studier.

Symptomer i fokus: En lang række symptomer (75 distinkte symptomer) herunder neurologiske symptomer, fatigue, smerter og livskvalitet.

Patientpopulation: I de fleste studier indgik alle aldersgrupper. 48 observationelle studier inkluderede kun unge patienter mellem 18 og 40 år mens 19 studier kun inkluderede ældre over 70 år.

Fund:

Fysiske symptomer: Yngre og midaldrende patienter rapporterede hyppigere fatigue: (yngre 38 %, midaldrende: 40 %, ældre: 26 %). Yngre og midaldrende rapporterede desuden oftere myalgi, (yngre: 29%, midaldrende 31%, ældre 5%) og symptomer fra brystet (yngre: 29%, midaldrende: 18%, ældre: 16%) mens ældre oftere rapporterede svimmelhed og konfusion (yngre: 4% midaldrende: 3% og ældre: 21%).

Psykiske problemer (angst nedsat livskvalitet pga. isolation): rapporteret hos yngre: 6%, midaldrende: 12 %, ældre: 26%.

Prævalens af fatigue og hoste var ens for både mænd og kvinder, men flere mænd rapporterede psykiske problemer (8 vs. 0%).

Kvalitet af studiet: Grundig litteratursøgning, to individuelle forskere foretaget dataekstraktion. Medtager mange studier. Uklart hvordan livskvalitet er defineret.

Willi et al. 2021: COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger af COVID-19 infektion.

Design: Systematisk review

Søgning: Litteratursøgning i følgende databaser: Embase, WHO, Scopus, Pubmed, LitCOVID, bioRxiv and medRxiv. Søgning foretaget september 2020. Patienter over 50 år og børn under 18 år blev ekskluderet. Kvalitetsvurdering af de inkluderede studier blev foretaget med modificeret Newcastle-Ottawa Scale.

Symptomer i fokus: Dyspnø, fatigue og livskvalitet.

Patientpopulation: Patienter mellem 18 og 50 år udskrevet efter hospitalsindlæggelse med COVID-19 infektion. Opfølgning fra 14 dage til tre måneder.

Fund: i alt 31 artikler blev inkluderet herunder prospektive og retrospektive kohortstudier, tværsnitstudier og caserapporter.

Fatigue: 39-73% af de vurderede personer.

Dyspnø: 39-74% har nedsat lungefunktion.

Abnorme CT -fund, herunder lungefibrose: hos 39–83%.

Tegn på peri-/perimyocarditis: hos 3–26%.

Neurologisk symptomer:

Ændringer i mikrostrukturel og funktionel hjerne integritet med vedvarende neurologiske symptomer (55%).

Påvirket lugte/smagssans: blev rapporteret hos 33–36% af de evaluerede personer.

Psykiatri/livskvalitet (3 studier). 5,8% mod 2,5-3,4% i kontrolgruppe havde psykiatrisk diagnose, Forekomst af mindst en psykopatologisk dimension cirka en måned efter udskrivelse eller efter evaluering på skadestuen hos 56% af patienterne.

Nedsat livskvalitet: Rapporteret hos 44–69%

Kvalitet af studiet: Omfattende litteratursøgning, to uafhængige reviewere foretog screening af litteraturen, udtræk af data og risk of bias vurderinger. Kohortestudier blev kvalitetsvurderet med modified Newcastle-Ottawa Scale, 4 studier blev vurderet som havende meget god kvalitet, 5 som havende god kvalitet og 12 som havende acceptabel kvalitet. Tværsnitstudier blev vurderet med JAMAs anbefalinger, alle tværsnitstudier blev vurderet til at have moderat kvalitet.

Review omhandlende psykiatriske lidelser

Xie et al. 2021: Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in Chinese patients with and survivors of COVID-19 and SARS by using the Symptom Checklist-90-Revised

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger efter COVID-19 infektion.

Metode: Systematisk review med metaanalyse. Søgning efter engelsk og kinesisk litteratur i følgende databaser: China National Knowledge Infrastructure, Wanfang, Data Knowledge Service Platform, CQVIP, SinoMed, PubMed, EMBASE og PsycInfo.

Symptomer i fokus: psykiatriske symptomer.

Patientpopulation: Søgningen identificerede 25 kinesiske studier der inkluderede 30 COVID-19 overlevende ved tidlig opfølgning (op til 1 måned efter udskrivelse).

Fund: Ved opfølgning sås milde til moderate symptomer: somatisering (Cohen's $d = 0,55$), obsessiv-kompulsiv ($d = 0,17$), interpersonel sensitivitet ($d = 0,43$), depression ($d = 0,44$), angst ($d = 0,64$), fjendtlighed ($d = 0,36$), fobi ($d = 0,73$), paranoide forestillinger ($d = 0,45$), psykose ($d = 0,47$), appetit og søvn ($d = 0,19$)

Kvalitet af studiet: Studiet anvender et valideret måleredskab til at vurdere psykiatriske symptomer. Kvalitetsvurdering af inkluderede studier med Joanna Briggs. Inkluderede studier har lav til moderat kvalitetsscore på mellem 2 og 7 point ud af 9 point. Påfaldende at reviewet kun har inkluderet kinesiske studier.

Publicerede primærstudier der omhandler psykologiske/psykiatriske symptomer

Frontera et al. 2021: A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications

Design: prospektiv kohort/case control

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger ved 6 måneders opfølgning hos patienter med og uden neurologiske senfølger.

Symptomer i fokus: ADL-funktion, kognitiv formåen, fatigue og livskvalitet

Patientpopulation: Prospektiv undersøgelse af 6-måneders outcome af indlagte COVID-19-patienter. 196 patienter med COVID-19 og neurologiske senfølger matchet med 186 COVID-19 patienter uden neurologiske senfølger.

Fund: 56 % havde nedsat ADL-funktion, 50 % nedsat kognition, 47 % kunne ikke vende tilbage til arbejdet, og 62 % havde dårligere livskvalitet score, 46 % havde værre angst score, 38% havde dårligere søvn score, 36 % havde mere fatigue og 25% havde værre depression score end sammenlignelige grupper i andre studier. I multivariabel analyse havde patienter med neurologiske komplikationer dårligere 6-måneders funktionsscore (median 4 vs. 3 blandt kontrollerne, justeret OR 1.98 (95% CI: 1.23; 3.48, $P = 0.02$), dårligere ADL-funktion, OR 0.38 (95% CI 0.29; 0.74, $P = 0.01$) og var mindre tilbøjelige til at vende tilbage til arbejdet end kontroller (41 % mod 64 %, $P = 0.04$). Kognition og livskvalitet scorer var ens mellem grupperne.

Kvalitet af studiet: Uklart om patienterne havde psykiske diagnoser i forvejen. De dårligste patienter kunne ikke deltage. Forfatter mener selv der er en del reporting bias. Selekeret gruppe, men dog meget relevant. Kun opfølgning ved 6 måneder.

Oh et al. 2021: Risk of psychological sequelae among coronavirus disease-2019 survivors: A nationwide cohort study in South Korea

Design: Retrospektiv kohorte via National Health Insurance Service.

Formål: At beskrive sandsynlighed for at få angst/depression efter COVID-19

Symptomer i fokus: Angst og egentlig psykose diagnosticeret af psykiater.

Patientpopulation: 5.879 patienter med tidligere COVID-19 og 93.863 kontroller. Patienter som tidligere havde haft psykisk sygdom blev ekskluderet.

Fund: Odds for at udvikle depression eller psykose henholdsvis 3.34 og 2.49 højere for patienter med tidligere COVID-19 infektion end for deltagerne i kontrolgruppen.

Kvalitet af studiet: Mange deltagere og kontrolgruppe, men selekeret gruppe. Studiet kontrollerer for en del relevante confoundere.

Logue et al. 2021: Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection

Formål: At identificere COVID-19 senfølger i 3-9 måneder efter sygdomsdebut i en blandet patientkohorte.

Fysiske: Fatigue, tab af lugte og smagssans, hovedpine, dyspnø, smerter i hals, hoste, diarré, øresmerter, svedtendens, kløe, kulderystelser, feberfornemmelse og kvalme.

Psykiske: Livskvalitet.

Patientpopulation: 177 patienter svarede på spørgeskemaer (75.6 %; gennemsnitsalder, 48.0 (18-94) år; 101 (57.1%) kvinder) 11 (6.2%) var asymptomatiske, 150 (84.7%) var ikke indlagte med mild sygdom og 16 (9.0%) havde været moderat eller hårdt ramt af COVID-19 og været indlagt.

Fund: 32.7 % af ikke-indlagte patienter og 31.3 % af indlagte patienter havde mindst en senfølge mod kun én i den raske kontrolgruppe. Det mest almindelige symptom var fatigue (13.6%) og tab af lugte/smagssans (13.6%). I alt 13.0 % rapporterede andre symptomer, bl.a. brain fog (2.3%).

Der sås en stigning i rapportering af senfølger fra 26 % ved alder 18-39, 30.1% ved alder 40-64 år til 43.3 % ved >65 år.

Livskvalitet: 30.7% rapporterede dårligere livskvalitet end inden de blev syge. 9% i kontrolgruppe havde dårligere QOL.

Kvalitet af studiet: Resultater rapporteres udelukkende med deskriptiv statistik. Fint at studiet har inkluderet en kontrol kohorte til sammenligning.

Sigfrid et al. 2021: Long COVID in adults discharged from UK hospitals after COVID-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger efter COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Recovery, dyspnøe, fatigue og livskvalitet.

Patientpopulation: 327 hospitaliserede patienter. Patienter udskrevet fra 31 centre i England. Følges op mindst 3-12 måneder efter udskrivelse. Flest mænd (58,7%) medianalder 59.7 år.

Fund: 55% af deltagerne rapporterede ikke at føle sig fuldstændigt restituerede. 93% havde vedvarende symptomer, oftest fatigue (83%), efterfulgt af dyspnøe (54%). 47% rapporterede en stigning i MRC - dyspnøeskala på mindst et niveau. 24% af deltagerne rapporterede at have fået flere gener eller have fået forværrede gener. Livskvalitet var signifikant dårligere ved opfølgning (median forskel 0.1 point på en skala fra 0 til 1, IQR: -0.2 til 0.0). Kvinder under 50 år var fem gange mindre tilbøjelige til at rapportere at de var raske (recovered), justeret OR 5.09 (95% CI: 1.64; 15.74), dobbelt så stor sandsynlighed for at rapportere fatigue, justeret OR 2.06 (95% CI: 0.81, 3.31) og var syv gange mere tilbøjelige til at have dyspnøe, justeret OR 7.15 (95% CI 2.24; 22.83) end mænd i samme alder. Deltagere med én eller flere komorbiditeter oplevede oftere fatigue, påvirket funktionsniveau (disability) og nedsat livskvalitet. Sygdomsintensitet var ikke relateret til senfølger.

Kvalitet af studiet: Relativt mange respondenter, men selekteret gruppe. Opfølgning fra 3 -12 måneder. Der er ikke stratificeret på opfølgningstid.

Opsummering livskvalitet

Generelt lidt uklart hvem der er mest ramt på livskvalitet. Heterogene studier af forskellig størrelse og fra meget forskellige dele af verden gør det svært at sammenligne.

Der er identificeret flere andre primærstudier med fokus på Livskvalitet (desuden er der enkelte studier der kort har spurgt ind til livskvalitet som en del af en større udredning, ofte ikke med validerede redskaber. Resultater fra disse studier adskiller sig ikke væsentligt fra ovenstående fund. Det ser ud til at kvinder er mere tilbøjelige til at blive ramt på livskvalitet og fatigue, men det er ikke konsekvent.

Jaywant et. Al 2021: Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19

Design: Tværseksstudsie.

Formål: At undersøge graden af kognitiv dysfunktion i en kohorte af patienter udskrevet efter et alvorligt COVID-19 forløb.

Symptomer i fokus: Kognitiv funktion.

Patientpopulation: 43 patienter (75 %) mænd, 35 (61 %) ikke kaukasere, gennemsnitsalder 64.5 år (SD = 13.9). I alt 48 (84 %) kom fra eget hjem uden hjælp. To patienter havde dokumenteret kognitiv dysfunktion, ingen havde kendt demens.

Fund: 50 patienter (88 %) havde dokumenteret hypoxæmisk respirationssvigt og 44 (77 %) påkrævet intubation. 46 patienter (81 %) havde kognitiv svækkelse, (mild til svær). Nedsat arbejdshukommelse blev fundet hos 26 ud af 47 patienter (55 %) og nedsat informationshåndtering hos 14 ud af 35 patienter (40%).

Executive dysfunktion var ikke signifikant forbundet med intubationslængde eller tiden fra extubation til vurdering, psykiatrisk diagnose eller allerede eksisterende kardiovaskulær/metabolisk sygdom.

Kvalitet af studiet: Selekeret gruppe, som har været relativt syge. Tværnsnitsstudie.

Mazza Mario Gennaro et al. 2021: Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up

Formål: At beskrive forekomst af psykisk lidelse (depression og PTSD) og undersøge sammenhængen mellem psykisk lidelse og inflammatoriske biomarkører.

Design: Prospektivt kohortestudie.

Symptomer i fokus: Sammenhængen mellem Kognitive dysfunktioner og inflammatoriske biomarkører.

Patientpopulation: 226 tidligere COVID-19 patienter (149 mænd, middelalder 58 år (26 til 87 år) Patienter blev evalueret en og tre måneder efter hospitalsudskrivning. Psykiatrisk klinisk interview, selvrapporterede spørgeskemaer og neuropsykologisk profilering af verbal hukommelse, arbejdshukommelse, psykomotorisk koordination, executive funktioner, opmærksomheds- og bearbejdning af information og verbale evner blev undersøgt.

Fund: Ved 3 måneders opfølgning rapporterede 35 % psykisk dysfunktion (PTSD, depression). Kun 19% havde normal kognitiv funktion i alle domæner ved 3 måneders opfølgning, hvorimod 16% havde nedsat kognition i mindst et domæne. Baseline systemisk immune-inflammation index prædikerede forekomst af depression og nedsatte kognitive evner.

Kvalitet af studiet: Der er i studiet anvendt validerede test til at måle alle de undersøgte dysfunktioner. Studie udført af psykiatere. Prospektivt studiet men med kort opfølgningstid. Relativt stort patientfratid fra 1 til 3 måneder. Gruppen der falder fra adskilte sig ikke fra den kohorte, der blev fulgt op på ved 3 måneder (på sociodemografiske karakteristika, COVID-19 sværhedsgrad samt psykopatologi). Kognitive tests er kun udført på 130 patienter.

Voruz et al. 2021: Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection

Formål: Beskrive neuropsykologiske deficits i tre grupper af patienter med COVID-19 infektion

Design: Kohortestudie

Symptomer i fokus: kognition

Patientpopulation: 15 patienter, der var blevet indlagt på intensivbehandling i den akutte fase af COVID-19 infektionen (alvorlig sygdomsforløb), 15 patienter, der var blevet indlagt, men ikke havde behov for intensiv behandling (moderat sygdomsforløb) og 15 patienter, der havde testet positivt, men ikke var blevet indlagt (let sygdomsforløb). Alle patienter havde fået deres COVID-19 infektion bekræftet ved positiv polymerasekædereaktion (PCR) fra nasopharyngeal podning og/eller positiv serologi. I gennemsnit havde patienter med moderate sygdomsforløb været indlagt på hospitalet i 9.27 dage (\pm 9.52), og patienter med alvorlige sygdomsforløb i 37.40 dage (\pm 30.50). Opfølgningstid 6-9 måneder.

Fund: Der blev fundet deficit på alle kognitionsområder, og forekomsten af psykiatriske symptomer var høj i de tre grupper. Patienter med alvorlige sygdomsforløb havde dårligere episodisk hukommelse og større "anosognosi" (0 %, 40 %, 40 % for henholdsvis patienter med lette, moderat og alvorlige sygdomsforløb). Personer med moderate sygdomsforløb havde dårligere "emotion recognition", hvilket var positivt korreleret med vedvarende dysfunktion af lugtesansen. Personer lette sygdomsforløb var mere stressede, ængstelige og deprimerede (33 %, 13 % og 0 % for henholdsvis patienter med lette, moderat og alvorlige sygdomsforløb).

PTSD blev set hos 13 % i den let ramte og moderat ramte gruppe og 6,7 % i den svært ramte gruppe.

Kvalitet af studiet: Omfattende testapparat, men relativt lille, heterogen patientgruppe.

Mattioli et al. 2021: Neurological and cognitive sequelae of COVID-19: a four month follow-up

Formål: at beskrive forekomst af kognitive problemer hos patienter der har haft mild til moderat COVID-19.

Design: Prospektiv kohorte af sundhedspersonale med COVID-19 infektion. Opfølgning efter ca. 4 måneder

Symptomer i fokus: kognitive problemer.

Patientpopulation: 120 patienter med mild til moderat COVID-19 og 30 personaler i kontrolgruppen

Fund: Signifikant flere patienter med COVID-19 infektion fik depression men ikke kognitive deficits. (kun 2 ud af 120). gennemsnitsalder ca. 46 år (M/K 30%/70%).

Kvalitet af studiet: Studier inkluderer en kontrolgruppe, rimelig størrelse, anvender validerede test. Obs på at det er en selekteret gruppe af patienter med mild-moderat COVID-19 forløb.

Opsummering neuropsykiatri/neurokognition

Der er ud over de beskrevne studier et par studier mere, der beskriver neurokognitive problemer. Fælles for alle studier undtagen studiet af Mattioli et al. er at de generelt finder forekomster af neurokognitive problemer på omkring 25-45 %. Ofte hos de lidt ældre patienter.

Det er til gengæld uklart hvad der prædikterer neurokognitive problemer. Nogle studier finder en sammenhæng med sygdomsgrad og længde og andre studier gør ikke.

Taquet et al. 2021: 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records

Formål: At beskrive fysiske og psykiske senfølger efter COVID-19 infektion.

Metode: Kohortstudie og time-to-event analyse, data hentet fra TriNetX elektronisk sundhedsjournalenetværk (med over 81 millioner patienter). Den primære kohorte omfattede patienter, der havde en COVID-19 diagnose, den ene matchede kontrolkohorte omfattede patienter diagnosticeret med influenza, og den anden matchede kontrolkohorte omfattede patienter diagnosticeret med luftvejsinfektion inklusive influenza i samme periode.

Symptomer i fokus: Forekomsten af 14 neurologiske og psykiatriske outcomes i de første 6 måneder efter en bekræftet diagnose af COVID-19:

Fysiske: intrakraniell blødning; iskæmisk slagtilfælde; parkinsonisme; Guillain-Barré syndrom; nerve, nerve rod og plexus lidelser; myonealt kryds og muskelsygdom; encephalitis; demens;

Psykiske: psykotiske, humør- og angstlidelser (grupperet og separat); afhængighed; og søvnløshed.

Patientpopulation: 236.379 patienter over 10 år med en COVID-19 diagnose.

Fund:

Den samlede COVID-19-kohorte havde følgende forekomster af de undersøgte senfølger:

Intrakranielle blødning: forekom hos 0.56 % (95% CI: 0.50; 0.63).

Iskæmisk slagtilfælde: forekom hos 2.1 % (95% CI: 1.97; 2.23).

Parkinsonisme: forekom hos: 0.11 % (95% CI: 0.08; 0.14).

Demens: forekom hos 0.67 % (95% CI: 0.59; 0.75).

Angstlidelser: forekom hos 17.39 % (95% CI: 17.04; 17.74).

Psykotisk lidelse: forekom hos 1.40 % (95% CI: 1.30; 1.51).

I gruppen med COVID-19 patienter henvist til intensiv afdeling var der følgende forekomster af de undersøgte senfølger:

Intrakranielle blødning: forekom hos 2.66 % (95% CI: 2.24; 3.16).

Iskæmisk slagtilfælde: forekom hos 6.92 % (95% CI: 6.17; 7.76).

Parkinsonisme: forekom hos: 0.26 % (95% CI: 0.15; 0.45).

Demens: forekom hos 1.74 % (95% CI: 1.31; 2.30).

Angstlidelser: forekom hos 19.15 % (95% CI: 17.90; 20.48).

Psykotisk lidelse: forekom hos 2.77 % (95% CI: 2.31; 3.33).

De fleste diagnoser sås oftere hos patienter, der havde COVID-19 end hos dem, der havde influenza, hazard ratio (HR) 1.44 (95% CI: 1.40; 1.47) for enhver diagnose; HR 1.78, (95% CI: 1.68; 1.89) ved enhver første diagnose og dem, der havde andre luftvejsinfektioner, HR 1.16, (95% CI: 1.14; 1.17) for enhver diagnose; HR 1.32 (95% CI: 1.27; 1.36) for enhver første diagnose).

Risiko for diagnose var højere hos patienter, der havde mere alvorlig COVID-19 (fx dem, der blev indlagt på intensiv sammenlignet med dem, der ikke var: HR 1.58 (95% CI: 1.50; 1.67) for enhver diagnose HR 2.87 (95% CI: 2.45; 3.35) for enhver første diagnose).

Kvalitet af studiet: Stort studie. Umiddelbart pålidelige data. Godt at der er medtaget kontrolgrupper influenza kohorte og anden kohorte. Obs på at patienter er fra 10 år og opefter.

Gramaglia et al 2021: Mid-term Psychiatric Outcomes of Patients Recovered From COVID-19 From an Italian Cohort of Hospitalized Patients

Formål: At beskrive psykiske senfølger 3-4 måneder efter indlæggelse med COVID-19 infektion og undersøge risikofaktorer for senfølger.

Design: Prospektivt kohortestudie.

Symptomer i fokus: Angst/depression, PTSD, psykiatrisk lidelse.

Klinisk interview udført af en erfaren psykiater, uddannet i brug af Mini-internationalt neuropsykiatrisk interview for at vurdere tilstedeværelsen af angst og depressive symptomer og selvadministrerede spørgeskemaer.

Patientpopulation: 238 personer udskrevet efter indlæggelse med COVID-19 infektion.

Fund: 32,9 % og 29,5 % af deltagerne viste henholdsvis angst- og depressive symptomer. Ændringer i appetit og søvnmønstre sås hos 15,6 og 31,2 % af patienterne. Ifølge de selvadministrerede spørgeskemaer havde 7,1% af deltagerne moderat-svær angst, mens 10,5 % havde mild til svær depression. 26 (11 %) af deltagerne blev henvist til yderligere psykiatrisk konsultation.

Der var ingen sammenhæng mellem psykiatriske symptomer og sværhedsgraden af den akutte COVID-19 infektion.

Patienter med depressive symptomer og patienter med milde til svære niveauer af depression havde lavere FEV1-værdier.

Kvalitet af studiet: Forfatterne mener selv at der er selektionsbias i studiet.

Tarsitani et al. 2021: Post-traumatic Stress Disorder Among COVID-19 Survivors at 3-Month Follow-up After Hospital Discharge

Formål: At beskrive forekomst af PTSD i en prospektiv kohorte af COVID-19 overlevende.

Symptomer i fokus: PTSD.

Patientpopulation: 115 patienter blev kontaktet telefonisk 3 måneder efter udskrivelse. Ingen havde været indlagt på intensiv afdeling.

Fund: 10,4 % fik en PCL-5-baseret diagnose af PTSD. 8,6 % lå på grænsen til PTSD, Multivariat regressionsanalyse indikerede, at patienter med tidligere psykiatrisk diagnose havde 6 gange højere odds for at udvikle PTSD, OR 6.3 (95% CI: 3.7; 78.6, $p < 0,001$). Patienter med fedme havde tre gange højere odds for at udvikle PTSD, OR = 3.51, (95% CI: 1.4; 857.9, $p = 0,03$). Patienter med kroniske lungesygdomme havde 6 gange højere odds for at udvikle PTSD, men resultatet var grænsesignifikant, OR = 6.03 (95% CI: 1.0; 37.1, $p = 0,053$). Mænd havde lavere risiko for at udvikle PTSD, OR = 0.04 (95% CI: 0.0; 0.041, $p = 0,007$).

Kvalitet af studiet: Kun telefonisk kontakt. Formentlig selektion bias. Patienter med alvorlige COVID-19 er sorteret fra, da der ikke er inkluderet patienter der har været indlagt på intensiv afdeling i studiet.

Cho et al. 2021: Incidence of PTSD in COVID-19 Survivors of Critical Illness and the Therapeutic Efficacy of Steroids in the Prevention of PTSD (Kun abstract)

Formål: At beskrive forekomst af PTSD hos overlevende efter COVID-19 infektion.

Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie.

Symptomer i fokus: PTSD.

Patientpopulation: 29 patienter udskrevet fra hospital efter alvorligt sygdomsforløb med COVID-19.

Fund: 25 % af patienterne rapporterer PTSD. Steroid behandling havde ingen effekt på forekomsten af PTSD.

Kvalitet af studiet: Studiet er udelukkende rapporteret i et abstract, kvaliteten af studiet er derfor svær at vurdere.

Yuan et al. 2021: Prevalence of Post-traumatic Stress Symptoms and Its Associations With Quality of Life, Demographic and Clinical Characteristics in COVID-19 Survivors During the Post-COVID-19 Era

Formål: At undersøge prævalens og prædiktorer af PTSD

Design: Prospektivt kohortestudie.

Symptomer i fokus: PTSD

Patientpopulation: 134 overlevende af COVID-19 og 214 ikke-inficerede kontroller.

Fund: Blandt COVID-19-overlevende var PTSD-prævalensen 18.66% (95%CI: 11.98; 25.34%), hvilket var betydeligt højere end hos raske kontroller 5.61% (95%CI: 2.50; 8.71%) (P <0,001). Multipel logistisk regression analyse viste, at udelukkende alvorlige depressive symptomer var forbundet signifikant med PTSD hos COVID-19-overlevende, OR 1.425, P <0.001.

COVID-19-sværhedsgraden var ikke forbundet med PTSD, P = 0,169.

Kvalitet af studiet: kontrolgruppe inkluderet. Dog kun et tværsnitsstudie.

Evidensgrundlaget – psykologisk/psykiatriske symptomer: Der er indikation på at COVID-19 medfører en række kognitive problematikker, herunder angst, depression, psykoser og problemer med tale. Nedsat livskvalitet rapporteres hos 6% – 69%. Det ses oftest hos ældre (>65) og forbindes i nogle studier med isolation. Angst/depression rapporteres oftest hos omkring 20 % af patienterne, men prævalenser fra 5-60% blev rapporteret. Generelt har patienter et højere niveau af angst/depression ved udskrivelse end ved 12 måneders opfølgning, men selv ved 12 måneders opfølgning er niveauerne for angst og depressionssymptomer højere end for normalbefolkningen.

PTSD blev rapporteret ca. 1-4 måneder (postakut fase) efter indlæggelse hos 10-45% med en tendens til højere prævalens ved alvorlig sygdom. Uklart hvordan det ændrer sig på langt sigt. Kognitive dysfunktioner rapporteres hos 10-55%, oftest hos omkring 20%. Det ser ud til at problemerne aftager med tiden.

Decideret psykiatrisk/psykotisk senfølge sås hos 1-3% af patienterne. Aldersfordeling er uklar, men det ser ud til at alvorlig sygdom og tidligere psykiatrisk sygdom prædikerer psykiatrisk lidelse.

Generelt er prædikerende faktorer uklare og ofte ikke undersøgt, men kvinder ser ud til at være mere tilbøjelige til at rapportere psykologiske senfølger, især angst og depression. Tidligere psykisk/psykiatrisk sygdom er også en stærk prædiktor. Selvom det ikke er entydigt, ser det ud som at alvorligere sygdom – herunder intensiv indlæggelse - medfører større risiko for psykologiske senfølger. Fordelingen af symptomer mellem aldersgrupper er uklar. Men med en tendens til at ældre er hårdere ramt på livskvalitet af isolation, samt på kognitive dysfunktioner end yngre. Yngre har oftere angst og depression.

[Systematiske reviews omhandlende neurologiske symptomer](#)

Wildwing 2021: The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services

Studiedesign: Overview af systematisk review. Der er foretaget en søgning imellem december 2019 og november 2020 i følgende databaser: 'PubMed Central', 'Cochrane Database of Systematic Reviews,' 'Ovid' 'ScienceDirect' 'Biomed Central' 'BMJ' og SAGE Journals. Referencelisterne på de inkluderede reviews blev også gennemgået for relevant litteratur. Udvælgelsen af studier på titel, resumé og fuldtekst niveau blev foretaget af to reviewers. En kvalitetsvurdering af de inkluderet reviews blev foretaget ved brug af CASP.

Formål: At sammenfatte evidensen fra eksisterende reviews vedrørende neurologiske symptomer blandt patienter med COVID-19.

Symptomer i fokus: Neurologiske symptomer såsom Guillain–Barre Syndrome (GBS), encephalitis, myalgi, kronisk træthedssyndrom (CFS) og funktionelle neurologiske bevægeforstyrrelser (FND).

Inkluderede studier: Overviewet inkluderer 45 reviews publiceret mellem april 2020 og oktober 2020.

Fund: I alt indgår mere end 67.529 personer på tværs af de 611 studier som indgår i de 45 inkluderede reviews. Der præsenteres 18 neurologiske symptomer forbundet med COVID-19. De neurologisk manifestationer af COVID-19 inkluderer symptomer såsom cerebrovaskulær sygdom (CVD), encephalitis og Guillain – Barre Syndrom (GBS), som forståeligt nok har skabt bekymring, hvilket har medført intens diskussion og forskning. Ydermere forårsager COVID-19 også symptomer såsom træthed, svimmelhed, ataksi, dysfagi og hovedpine (se tabel 4 i artiklen). De senfølger som ses som følge af COVID-19 er sammenlignelige med de symptomer som ses ved FND og CFS.

Der rapporteres at senfølger ved COVID-19 ses blandt 10% af befolkningen som har været smittet med COVID-19. Det er forsat usikkert hvor lang tid symptomer vil vare ved, men der er kommet mere evidens som indikerer at symptomer efter COVID-19 vare ved i mere end 3 måneder.

De inkluderede reviews opfyldte i det i tilstrækkelig grad kriterierne i CASP vurderingsværktøj til reviews. Ialt opfyldte 37 reviews 9 ud af 10 kriterier, 7 reviews opfyldte 8 ud af 10 kriterier og 1 review opfyldte 7 ud af 10 kriterier. Ingen af de inkluderede reviews opfyldte kriterie 8 som omhandler ekstern validitet. Resultaterne fra de inkluderede reviews kan ikke anvendes på en større befolkning, da de overvejende undersøgte specifikke symptomer af COVID-19 og / eller dens virkninger inden for et specifikt befolkning.

Kvalitet: god søgning, grey lit. tideligere kriterier samt grundig vurdering af studiekvalitet.

Vanderlind 2021: A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment.

Studiedesign: Systematisk review og kvalitativ analyse. Søgning på engelske artikler publiceret mellem december 2019 og februar 2021 og udført i PUBMED i henhold til PRISMA guidelines. To reviewere til udvælgelse af litteratur. Case studier, studier med <10 personer og studier der undersøgte akutte psykiatriske og kognitive konsekvenser under indlæggelse blev ekskluderet.

Formål: Undersøger prævalens og risiko for neuropsykologiske og psykiatriske senfølger efter COVID-19 infektion blandt befolkningen.

Symptomer i fokus: Angst, depression, fatigue, søvnbesvær, posttraumatisk stress.

Inkluderede studier: Studier der rapporterer på patienter med Covid-19 i den postakutte fase. Både patienter der tidligere har været indlagt og patienter der ikke har været indlagt.

Fund: I alt er 33 studier inkluderet.

Neurologiske forandringer:

Kognitive problemer sås hos 15.0–40.0% af deltagerne 10–105 dage efter udskrivelse. Ved sammenligning af kognitive funktion blandt COVID-19 patienter og matchet kontroller blev der fundet signifikante forskelle i vedvarende opmærksomhed, eksekutive funktioner, visuospatiale funktioner, hukommelse og sprog. Eksekutive funktioner var impliceret hos patienter der blev behandlet på intensivafdelingen og iltterapi var forbundet med lavere score i hukommelsesdomæner som omhandlede opmærksomhed, arbejdshukommelse, tid at gennemføre en opgave (processing speed), eksekutive funktioner og global kognition.

Kognitiv funktion:

Selv-rapporteret eller observatør rapporteret kognitive vanskeligheder blev indsamlet 4-15 uger efter udskrivelse fra hospital eller afsluttet COVID-19 forløb. Hukommelsesproblemer blev rapporteret blandt 19.5-34 % af patienterne og 24.4-28 % rapporterede opmærksomhedsproblemer. I et 25 % af de oplevede Personer med ko-morbiditet rapporterede oftere koncentrationsbesvær og hukommelsessvigt. Der blev rapporteret bedring i kognitiv status en måned efter udskrivelse fra hospital.

Psykiatriske forandringer:

Depression

I månederne efter indlæggelse havde 10.0–19.0% af patienterne moderat til svær depression. To til tre måneder efter udskrivelse havde 10-42% moderat til svær depression. Prævalensen blandt personer som ikke havde været indlagt i forbindelse med COVID-19 forløb varierede mellem 15 og 68.5%.

Risikofaktorer for depression: Dem med mildt COVID-19 forløb var kvinder, ældre og dem med nedsat smagssans.

Angst

Forekomsten af angst varierede 5-47.8% blandt tidligere indlagte oplevede. Nogle studier rapportere om en højere forekomst af angst blandet ikke-indlagte personer. Der sås en tendens til at yngre som hurtigt havde vendt tilbage til familien eller havde et større ansvar på arbejdet havde større risiko for at udvikle angst.

Blandt tidligere hospitalsindlagte oplevede 14-47.8% fortsat angst symptomer 2-4 måneder efter udskrivelse.

14-55% af ikke-indlagte personer oplevede moderat til svær angst op til 4 måneder efter COVID-19 symptom forekomst.

Risikofaktorer for angst: COVID-19 sværhedsgrad, ko-morbiditet, reduceret livskvalitet, yngre personer, vedvarende dyspnø, familiemedlemmer med COVID-19 og nedsat smagssans.

PTSD

3-4 måneder efter indlæggelse havde 25.6% af overlevende mild PTSD, 11.3% moderate symptomer, og 5.9% havde alvorlige PTSD symptomer. Blandt ikke-indlagte personer med mildt forløb oplevede 7% PTSD imens 10% oplevede stress symptomer.

Fatigue

6 uger efter reduktion i COVID-19 symptomer eller udskrivelse fra hospital oplevede 52.3% fatigue og blandt var 31% ikke vendt tilbage til arbejde selvom de var erklæret raske for COVID-19. To til måneder efter udskrivelse fra hospital oplevede 40-69% forsat fatigue og nedsat daglig aktivitet og livskvalitet.

63% af COVID-19 overlever forsat fatigue og muskelsvaghed efter ved 6 måneders opfølgning.

Risikofaktorer for vedvarende fatigue: kvinder, personer med forudgående angst eller depressionsdiagnose.

Søvnforstyrrelser

Det estimeres at mellem 26-52.2% oplever søvnforstyrrelser og at forekomsten er hyppigere blandt personer med ko-morbiditet 4 uger efter udskrivelse fra hospital. 6 måneder efter udskrivelse oplevede 26% forsat søvnforstyrrelser.

Risikofaktorer for søvnforstyrrelser: kvinder.

Faktorer der øger risikoen for at få senfølger var: At være kvinde Patienter der oplever det som stigmatiserende at have COVID-19, COVID-19 infektion blandt familiemedlemmer, social isolation samt tidligere psykiatrisk sygdom. Der sås en tendens til at yngre havde større risiko for at udvikle angst.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Der var ingen klar sammenhæng mellem intensitet og symptomer. Den varierende prævalens skyldes forskellige målemetoder, opfølgningstid og forskelle i populationer.

Kvalitet: Der er kun søgt efter litteratur i en database, grå litteratur er ikke inkluderet og lidt uklare kriterier for udvælgelse af studier. Der er ikke foretaget en kvalitetsvurdering af de inkluderede studier. Reviewet vurderes at være af nogenlunde kvalitet.

Rao 2021: Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis

Studiedesign: Systematisk review og meta-analyse analyse. Litteraturen er gennemgået af 2 uafhængige reviewere. Der er søgt i Medline, Embase, PsycINFO, CINAHL, Web of Science, Scopus, trial registries (i.e., NIH clinical trials registry, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ISRCTN registry, google scholar samt pre-print serverne MedRxiv og Psycharxiv. Der blev foretaget søgninger 16. september 2020, 1. oktober 2020, 8. november 2020, og 14. februar 2021. Ingen restriktioner på studiedesign eller sprog. De inkluderede studier er kvalitetsvurderet.

Formål: Undersøger prævalensen og risikofaktorer for udvikling af fatigue efter Covid-19.

Symptomer i fokus: Fatigue

Inkluderede studier: Der er inkluderet 39 studier, herunder tværsnit og longitudinelle studier og inkluderer 8825 patienter. Populationer var voksne fra 18 forskellige lande som tidligere var testet positiv for COVID-19 ved RT-PCR test eller viral antigentest og som var erklæret raske. Populationsstørrelsen i de inkluderede studier varierede fra 18 til 1655 personer med en gennemsnitsalder varierende fra 32.3 år (SD 8.5) til 67.1 år (SD 11.6).

Fund: Over 50 % af patienter der havde været indlagt, rapporterede symptomer på fatigue i den første og anden måned efter bedring (henholdsvis 3 og 7 studier) (Event rate (ER) = 0.517, 95%CI [0.278; 0.749]) og (ER = 0.527, 95%CI [0.337; 0.709]), 10% af patienterne der ikke havde været indlagt rapporterede fatigue i den første måned efter at de var raske. RR for fatigue for syge sammenlignet med raske kontroller (RR = 3.688, 95%CI [2.502; 5.436], $p < 0.001$). Kvinder rapporterede oftere fatigue.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Der sås ingen klar sammenhæng mellem fatigue grad og COVID-19 intensitet.

Kvalitet: God søgning, grey lit. Klare defineret udvælgelseskriterier men ikke adgang til vurdering af studiekvalitet eller studiebeskrivelse. Joanna Briggs level of evidence scale for prognosis blev brugt som overordnet beskrivelse af evidensen. Der var lav risiko for publikationsbias samlet set.

Badenoch 2021: Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis

Studiedesign: Systematisk review og meta-analyse

Formål: Undersøger prævalens af COVID-19 senfølger

Symptomer i fokus: neuropsykiatriske symptomer

Inkluderede studier: Der er inkluderet 51 studier (n=18,917). Gennemsnitlig opfølgningstid efter COVID-19 var 77 dage (range 14-182 dage). I alt var der 43 kohortestudier ud af 51 inkluderet studier. Gennemsnitsalder 50.9 år. 19 ud af 51 studier havde opfølgningstid ved 12 + uger. Resten før 12 uger.

Fund: Oftest forekommende symptomer.

Søvnforstyrrelse (pooled prævalens = 27.4 % [95%CI 21.4- 34.4%]), Fatigue: (24.4% [17.5-32.9%]), objektivt vurderet kognitiv påvirkning (20.2% [10.3-35.7%]), angst (19.1% [13.3-26.8%]), og post-traumatisk stress (15.7% [9.9-24.1%]). Kun to studier rapporterede symptomer i kontrolgruppen, med højere symptom frekvens i COVID-19 overlevende end kontroller. Andre neurologiske symptomer som hovedpine, dysgeusi, svimmelhed og sensorisk motoriske forstyrrelser var mindre forekomne. Ingen klar sammenhæng mellem sygdomsgrad, opfølgningstid, eller indlæggelseskrævende sygdom på symptom prævalensen.

Kvalitet: Præ-registreret protokol. Søgt i PubMed, EMBASE, CINAHL og PsycINFO og egen database senest 20. februar 2021. Studier vurderet via: Newcastle-Ottawa Scale. Lav kvalitet fundet i 7 studier, medium i 39, høj kvalitet i 5 studier. Flest studier fra: Kina (13), Italien (6), England (5), USA (5). Der er høj heterogenitet.

Fisicaro 2021: Neurological Sequelae in Patients with COVID-19: A Histopathological Perspective

Studiedesign: Review. Der er foretaget en søgning i MEDLINE ind til 20. december 2020. Reviewet ekskluderer artikler som ikke er original studier, herunder reviews, case reports, case series, letters, commentaries, dyre studier, ikke- engelsk sproget studier, præ-registeret kliniske studier.

Formål: At gennemgå og diskutere den seneste viden vedrørende neurologiske senfølger ved COVID-19, ved at gennemgå neuropatologiske undersøgelser udført hos afdøde patienter med COVID-19.

Symptomer i fokus: Neurologiske senfølger

Inkluderede studier: Der er inkluderet 7 studier.

Fund: Resultaterne var i overensstemmelse med tidligere erfaring, og viste vaskulært relateret og infektions relateret sekundær inflammatorisk vævsskade på grund af et unormalt immunrespons.

Kvalitet: Det er kun søgt i en database og det er ikke tydeligt om de har været mindst to til at udvælge studierne. Der er begrænset viden på området (7 studier).

Hewitt 2021: Central nervous system manifestations of covid-19: A critical review and proposed research agenda

Studiedesign: Review. Der er foretaget en søgning i PubMed, PubMed Central, Google Scholar, og bioRxiv op til 2020. Reviewet inkluderer studier der er på engelsk eller er oversat til engelsk og artikler er publiceret. Preprints og abstracts er ekskluderet.

Formål: Foretage en gennemgang af litteraturen vedrørende associationen mellem COVID-19 og neurologisk, neuropsykiatrisk og kognitiv funktion.

Symptomer i fokus: Manifestationer i centralnervesystemet

Inkluderede studier: Uklart

Fund: Reviewet konkluderer at man stadig er for tidlig i pandemien til at kunne prædiktere langvarige symptomer af COVID-19. COVID-19 påvirker ikke kun det respiratoriske system, men også andre systemer i kroppen.

Kvalitet: Ikke velgennemført review. Ikke systematisk review, uklart om studierne er blevet udvalgt af flere personer.

Beukes 2021: The impact of covid-19 and the pandemic on tinnitus: A systematic review

Studiedesign: Systematisk review, hvor der er foretaget en søgning efter litteratur frem til 20. marts 2021. Der er søgt i følgende databaser: PubMed (MEDLINE), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Academic Search Complete og EBSCOhost including Web of Science. Derudover er referencelister på de inkluderede studier også gennemgået, samt grå litteratur. Studiet er præ-registreret i PROSPERO (PROSPERO number CRD42021235661, registered on 10 February 2021). Alle typer af studiedesigns blev inkluderet, men undtagelse af systematiske reviews, upubliceret data, pre-prints og sekundær publikationer. Populationen er alle der oplever tinnitus under COVID-19 pandemien eller som er afledt af COVID-19.

Formål: At sammenfatte litteraturen vedrørende tinnitus i forbindelse med COVID-19 pandemien.

Symptomer i fokus: Tinnitus

Inkluderede studier: 33 studier er inkluderet med forskelligt studiedesign (28 studier på impact of COVID-19 disease og 5 studier på impact of COVID-19 pandemic).

Fund:

Der blev identificeret 28 studier som undersøgte associationen mellem COVID-19 og tinnitus (17 tværsnitstudier (n = 8913) og 11 cases series eller case reports. Det samlede estimat for associationen mellem COVID-19 og tinnitus var 8 % (CI: 5; 13%) (se figur 2).

Kvalitet: Systematisk review med præregistreret protokol. Der er foretaget kvalitetsvurdering af de inkluderede studier og de inkluderede studier vurderes at have lav kvalitet grundet studiedesign. De præsenterede resultater er begrænsede på grund af variation i studiedesign og outcome.

Evidensgrundlaget – neurologiske symptomer: Siden sidste evidensgennemgang er der kommet langt mere viden om de neurologiske senfølger af COVID-19 og med længere opfølgning af de personer som udviser neurologiske symptomer. Resultaterne fra oversigtsartikel over eksisterende systematiske reviews præsenterer 18 neurologiske symptomer forbundet med COVID-19, såsom cerebrovaskulær sygdom (CVD), encephalitis og Guillain – Barre Syndrom (GBS). Men også fatigue, svimmelhed, ataksi, dysfagi og hovedpine. De senfølger som ses som følge af COVID-19 er sammenlignelige med de symptomer som ses ved FND og CFS. Der rapporteres at senfølger ved COVID-19 ses blandt 10% af befolkningen som har været smittet med COVID-19. Det er forsat usikkert hvor lang tid symptomer vil vare ved, men der er kommet mere evidens som indikerer at symptomer efter COVID-19 vare ved i mere end 3 måneder. Et systematisk review og meta-analyse (Domingo et. al 2021) finder en prævalens af fatigue på 51 % (lav tiltro), hovedpine 12%, forstyrrelser af smags- eller lugtesans 22% (meget lav tiltro), kognitiv forstyrrelser 24% (lav tiltro), koncentrationsbesvær 25% (moderat tiltro), hukommelsesproblemer 19% (moderat tiltro), forvirring 9% (meget lav tiltro), svimmelhed: 3% (lav tiltro) og kommunikationsbesvær 6%. Generelt er der lav tiltro til den eksisterende evidens. Evidensen indikerer at kvinder muligvis er i højere risiko for at udvikle neurologiske senfølger af COVID-19.

[Respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion](#)

Publicerede systematiske reviews der omhandler respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion

Cares-Marambio 2021 et al.: Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis.

Studiedesign: Systematic review med metaanalyser. Inkluderer RCT-studier og observationelle studier (Crosssectional, longitudinal, case-control og kohortestudier).

Inkluderede studier: Inkluderer i alt 10 studier, 5 prospektive, 1 retrospektivt, 1 bidirektionelt og 3 tværsnitsstudier.

Formål: At bestemme prævalensen af respiratoriske symptomer blandt patienter, der har overlevet COVID-19 infektion der krævede hospitalsindlæggelse.

Symptomer i fokus: Respiratoriske symptomer og fatigue. Opfølgningstid minimum 21 dage efter udskrivelse.

Patientpopulation: Voksne (> 18 år), hospitaliserede patienter med PCR verificeret COVID-19 infektion.

Fund: Senfølger målt mellem 3 uger til 3 måneder efter udskrivelse.

Respiratoriske symptomer:

Dyspnøe: 9 af de inkluderede studier (n=1.334) rapporterede dyspnøe, en metaanalyse viste en prævalens af dyspnøe på 37% (95 % CI: 28; 66), $p < 0.01$.

Brystsmerter: 5 af de inkluderede studier rapporterede brystsmerter (n= 1.066), en metaanalyse viste en prævalens af brystsmerter på 16% (95 % CI: 10; 23), $p < 0.01$.

Hoste: 7 af de inkluderede studier rapporterede hoste (n= 1.496), en metaanalyse viste en prævalens af hoste på 14% (95 % CI: 6; 24), $p < 0.01$.

Andre respiratoriske symptomer: To af de inkluderede studier rapporterede ømhed i halsen hos 4% af patienterne, og slimproduktion hos 4 % af deltagerne. Et studie rapporterede løbende næse hos 13% af patienterne.

Neurologiske symptomer:

Fatigue: 8 af de inkluderede studier (n= 1.668) rapporterede fatigue, en metaanalyse viste en prævalens af fatigue på 52 % (95 % CI: 38; 66), $p < 0.01$.

Kvalitet af studiet: God kvalitet. Prospero registreret, PRISMA. Grundig litteratursøgning på følgende databaser: Embase, Cochrane, CINAHL, Web of Science, PubMed/MEDLINE samt manuel referencesøgning og konsultering af eksperter på områder. Ingen sprogrestrictioner. To uafhængige forskere foretager studieselection og dataekstraktion. Der er foretaget kvalitetsvurdering af inkluderede studier, 10 studier blev vurderet til at have god kvalitet, 6 blev vurderet til at have moderat kvalitet og 3 studier blev vurderet til at have lav kvalitet.

So et al. 2021: Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.

Studiedesign: Systematic review med metaanalyser. Inkluderer observationelle studier, retrospektive og prospektive kohortestudier.

Inkluderede studier: i alt 15 studier (n= 3.066), 13 studier med data fra CT-scanninger af lunger, 20 studier med data fra PET-scanninger.

Formål: At beskrive karakteristiske fund fra CT- og PET-scanninger ved follow-up hos patienter med tidligere COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Radiologiske og funktionelle lungesfølger identificeret på CT- og PET-scanninger.

Patientpopulation: Patienter med laboratorieverificeret (PCR-test) COVID-19 infektion som samtidig har CT eller PET scanning ved follow-up minimum en måned efter den primære infektion.

Fund: Senfølger i de inkluderede studier er oftest målt gennemsnitligt 90 dage efter symptomdebut/udskrivelse.

CT-scanninger af lunger: i en metaanalyse med 11 studier, blev CT-anormaliteter identificeret hos 55,7 % af patienterne (95 % CI: 41.2; 70.1, $p > 0.001$).

Ground-glass opacity: metaanalyse med 12 studier, prævalens på 44.1 % (95 % CI: 30.5; 57.8).

Parenchymal band eller fibrosus stripe: metaanalyse med 6 studier, prævalens på 33.9 % (95 % CI: 18.4, 49.4).

Fortykkelse af adjacent pleura: metaanalyse med 5 studier, prævalens på 19.9 % (95 % CI: 8.7; 31.1).

Broncovascular distorsion eller bronchiectasis: metaanalyse med 5 studier, prævalens på 23.7 % (95 % CI: 6.4; 40.9).

Interstitial thickening or interlobular septal thickening: metaanalyse med 5 studier, prævalens på 11.1% (95 % CI: 3.7; 18.4).

Consolidation: metaanalyse med 6 studier, prævalens på 8.8 % (95 % CI: 3.9; 13.8).

Pleural effusion: metaanalyse med 2 studier, prævalens på 5 % (95 % CI: -1.8; 11.8).

PET-scanninger af lunger: i en metaanalyse med 5 studier, blev PET-anormaliteter identificeret hos 44.3 % af patienterne (95 % CI: 32.2; 56.4, $p < 0.001$).

Nedsat diffusionskapacitet (PET-scanning): metaanalyse med 9 studier viste en prævalens på 34.8 % (95 % CI: 25.8; 43.8, $p < 0.001$).

Restriktivt mønster (PET-scanning): metaanalyse med 8 studier viste en prævalens på 16.4 % (95 % CI: 8.9; 23.9, $p < 0.001$).

Obstruktivt mønster (PET-scanning): metaanalyse med 7 studier viste en prævalens på 7.7 % (95 % CI: 4.2; 11.2, $p = 0.015$).

Kvalitet af studiet: Moderat kvalitet. Litteratursøgning på PubMed og Embase samt referencesøgning. To uafhængige forskere foretager studieselektion. Kvalitetsvurdering af de inkluderede studier. De fleste inkluderede studier havde lav risiko for bias på de fleste domæner, men alle studier havde høj risiko for selektions bias og hovedparten havde problemer med generaliserbarhed. Studiet er ikke præprotokolleret.

Publicerede primærstudier der omhandler respiratoriske symptomer og respiratorisk funktion.

Writing Committee for the COMEBAC Study Group 2021: Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie (n= 478) ingen kontrolgruppe. Alle patienter vurderes ved telefon interview 3-4 måneder efter udskrivelse. Alle patienter der rapporterede symptomer ved telefoninterview og alle patienter der havde været indlagt på intensiv afdeling blev yderligere evalueret med ambulante

undersøgelser (n=177). Patienterne blev her vurderet med respiratoriske undersøgelser, CT-scanning af lunger, kardiologiske undersøgelser samt psykologisk og kognitiv vurdering.

Formål: At vurdere klinisk status for patienter fire måneder efter indlæggelse med COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Respiratoriske symptomer, neurologiske symptomer og andre generelle senfølger.

Patientpopulation: Tidligere hospitalsindlagte patienter der har overlevet COVID-19, 4 måneder efter udskrivelse. Patienter med PCR-verificeret COVID-19 infektion eller ud fra kliniske symptomer og CT-scanning af lunger. Obs. ambulante undersøgelser og vurderinger blev kun foretaget hos de patienter der rapporterede symptomer ved telefon follow-up og ved de patienter der havde været indlagt på intensiv afdeling.

Fund: 51 % rapporterede mindst 1 symptom 3-4 måneder efter udskrivelse.

Respiratoriske:

Dyspnøe: rapporteret hos 16.3 %.

Hoste: rapporteret hos 5 %.

CT-scanning af lunger: 75.5 % af de tidligere intuberede patienter havde abnormaliteter ved CT-scanning af lunger og 58.2 % af de ikke intuberede patienter havde abnormaliteter.

Ground-glass opacity: påvist hos 42.4 % af de patienter, der blev vurderet ambulant.

Fibrose: påvist hos 19.3 % af de patienter, der blev vurderet ambulant.

Neurologiske:

Fatigue: 31.1 % rapporterede fatigue.

Vedvarende parastesier: 12.1 % rapporterede vedvarende parastesier.

Hovedpine: 5.5% rapporterede hovedpine.

Tab af smagssans: 6.0 % rapporterede tab af smagssans.

Neurokognitive:

20.7 % rapporterede mindst kognitivt symptom (hukommelsesproblemer, mental langsommelighed eller koncentrationsproblemer) ved telefoninterview 3-4 måneder efter indlæggelse.

Hukommelsesproblemer: blev rapporteret af 17.5 % ved telefoninterview.

Mental langsommelighed: blev rapporteret af 10.1 % ved telefoninterview.

Koncentrationsproblemer: blev rapporteret af 10,0 % ved telefoninterview.

Kognitiv svækkelse: Blev vurderet hos 38.4 % patienterne ved neurologisk undersøgelse.

Psykologiske:

Angst: Vurderet hos 23.4 % ved ambulant vurdering.

Depression: Vurderet hos 18.1 % ved ambulant vurdering.

Symptomer på PTSD: Vurderet hos 7.4 % ved ambulant vurdering.

Kardiologiske: EKG viste left ventricular ejection fraction på under 50 % hos 9.6 % af patienterne (alle patienter der tidligere havde været indlagt på intensiv afdeling).

Kvalitet af studiet: Lav kvalitet, mindre studie og ingen kontrolgruppe. Obs. ambulante undersøgelser og vurderinger blev kun foretaget hos de patienter, der rapporterede symptomer ved telefonopfølgning og ved de patienter der havde været indlagt på intensiv afdeling (n=177), så prævalenser rapporteret for ambulante undersøgelser repræsenterer ikke hele populationen af tidligere indlagte patienter.

Ayoubkhani et al 2021. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study

Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie baseret på registre (n=47.780) og matched kontrolgrupp (n = ca. 50.000).

Formål: At estimere sygelighed hos patienter der har overlevet svær COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Generel sygelighed.

Patientpopulation: Patienter der har været indlagt på hospital med COVID-19 infektion. Kontrolgruppen består af personer fra den generelle befolkning og er således ikke begrænset til ikke-hospitaliserede personer.

Fund: Gennemsnitlig follow-up tid er 140 dage efter udskrivelse.

Respiratoriske sygdomme: Respiratoriske sygdomme blev diagnosticeret hos 29.6% af patienterne efter udskrivelse. Raten for respiratorisk sygdom var 770 per 1000 personår (95 % CI: 758; 786) og raten for nyopstået respiratorisk sygdom var 539 per 1000 personår (95 % CI:525; 553). Raterne var henholdsvis 6.3 (95 % CI: 5.7; 6.2) og 27.3 (95 % CI: 24.0; 31.2) gange højere end de tilsvarende rater hos kontrolgruppen.

Diabetes: Diabetes blev diagnosticeret hos 4.9 % af patienterne efter udskrivelse. Raten var 127 per 1000 personår (95 % CI: 122; 132). Raten for nyopstået diabetes var 29 per 1000 personår (95 % CI: 26; 32) 1.5 gange højere end den tilsvarende rater hos kontrolgruppen.

Alvorlige kardiologiske bivirkninger: blev diagnosticeret hos 4.8 % af patienterne efter udskrivelse. Raten var 126 per 1000 personår (95 % CI: 121; 131). Raten for nyopstået sygdom var 66 per 1000 personår (95 % CI: 62; 70) 3.0 gange højere end den tilsvarende rater hos kontrolgruppen.

Kronisk nyresygdom: blev diagnosticeret hos 1.5 % af patienterne efter udskrivelse. Raten var 39 per 1000 personår (95 % CI: 36; 42). Raten for nyopstået sygdom var 15 per 1000 personår (95 % CI: 13; 17) 1.9 gange højere end den tilsvarende rater hos kontrolgruppen.

Korniske lever sygdom: blev diagnosticeret hos 0.3 % af patienterne efter udskrivelse. Raten var 7 per 1000 personår (95 % CI: 6, 9). Raten for nyopstået sygdom var 4 per 1000 personår (95 % CI: 3; 5). 2.8 gange højere end den tilsvarende rater hos kontrolgruppen.

Kvalitet af studiet: Moderat til god kvalitet, stort registerstudie med matched kontrolgruppe.

Romero-Duarte et al. 2021: Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study.

Studiedesign: Retrospektivt kohorte studie (n=969). Data fra hospitalsjournaler. Data opgjort 6 måneder efter udskrivelse.

Formål: At bestemme forekomsten af senfølger efter COVID-19 infektion hos tidligere indlagte patienter 6 måneder efter udskrivelse fra hospital samt at bestemme associationen mellem symptomer og risikofølger.

Patientpopulation: En kohorte af patienter (n=969) der har været indlagt på hospital med PCR-verificeret COVID-19 infektion.

Fund: 63.9 % af patienterne havde mindst et symptom eller senfølge i løbet af opfølgingsperioden (6 måneder efter udskrivelse).

Respiratoriske:

42 % af patienterne havde mindst et respiratorisk symptom/senfølge

Dyspnøe: forekommer hos 28 %

Vedvarende hoste: forekommer hos 19.2 %

Smerter sv.t. ribben: forekommer hos 4.5 %

Thorax smerter: forekommer hos 6.6%

Vedvarende symptomer sv.t. svælget: forekommer hos 8.4 %

Neurologiske:

20.8 % af patienterne havde mindst et neurologisk symptom/senfølge.

Polyneuropati (ICU- relateret): forekommer hos 3.1 %

Hovedpine: forekommer hos 5.3 %

Parastesier: forekommer hos 3.4 %

Bevægelsesforstyrrelser: forekommer hos 3.4 %

Konfusion: forekommer hos 2.6 %

Vedvarende smagsforurelser/tab af smagssans: forekommer hos 7.2 %

Fatigue: forekommer hos 22.1 %

Psykologiske symptomer:

12.2 % af patienterne havde mindst et psykologisk symptom.

Depressive symptomer: forekommer hos 4.4 % %

Angst symptomer: forekommer hos 6.8 %

Søvnforstyrrelser: forekommer hos 4.9 %

Kardiovaskulære hændelser/symptomer:

Thrombotiske manifestationer: forekommer hos 3.1 %

Symptomer fra fordøjelsessystemet:

26.2 % af patienterne havde mindst et symptom fra fordøjelsessystemet, hyppigste symptom var diarré som forekom hos 10.3 % af patienterne.

Muskuloskelatale symptomer:

Muskuloskeletale smerter: forekommer hos 15.3 %

Muskelsvaghed: forekommer hos 3.8 %

Andre symptomer:

Generel sygdomsfølelse: forekommer hos 4.3 %

Kvalitet af studiet: opfølgning efter 6 måneder.

Bliddal et al. 2021: Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients

Studiedesign: Kohortestudie baseret på det Danske personregister. Deltagerene besvarer digitale spørgeskemaer.

Formål: At bestemme forekomst af og risikofaktorer for længerevarende symptomer efter COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Vedvarende symptomer efter COVID-19 infektionen.

Patientpopulation: Ikke hospitaliserede patienter med PCR-verificeret COVID-19 infektion identificeret i det danske personregister (n=445).

Fund: 34% af deltagerene havde ingen symptomer COVID-19 infektionen, 198 deltagere indgår i undersøgelse af vedvarende symptomer ved 4 ugers opfølgning og 129 deltagere indgår i undersøgelse af vedvarende symptomer ved 12 ugers opfølgning. Kun data fra 12 ugers opfølgning beskrives her.

Langtidssenfølger (> 12 uger efter diagnose): 40% rapporterer vedvarende symptomer (48% af kvinderne og 23 % af mændene).

Neurologiske symptomer:

Fatigue: rapporteret hos 16%.

Hukommelses/koncentrationsbesvær: rapporteret hos 13 %.

Herudover rapporteres tab af smags- og lugtesans og hovedpine

Respiratoriske symptomer:

Dyspnøe: rapporteret hos ca. 10 %.

Vedvarende hoste: rapporteret hos ca. 4-5 %.

Brystsmerter: rapporteret hos ca. 4 %.

Ømhed i svælget: rapporteret hos ca. 4 %.

Risikofaktorer for vedvarende symptomer 4 uger efter COVID-19 infektion:

Kvinder: risiko for vedvarende symptomer var højere hos kvinder sammenlignet med mænd, OR 2.7 (95 % CI: 1.4; 5.2, p = 0.003)

BMI: risiko for vedvarende symptomer var højere med stigende BMI, OR 1.1 (95 % CI: 1.0; 1.2, p = 0.001)

Hverken rygning, alder, ko-morbiditet eller arbejde i sundhedssektoren var signifikant associeret med højere risiko for vedvarende symptomer efter 4 uger.

Kvalitet af studiet: Mindre studie, selvudfyldte spørgeskemaer, ingen kontrolgruppe.

Nielsen et al. 2021: day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study

Studiedesign: Prospektivt observationelt studie omfattende sundhedsansatte fra hospitaler i Region Midtjylland i Danmark. Deltagere udtrukket ved lodtrækning blandt alle sundhedsansatte med positiv COVID-19 test i perioden 11. marts 2020 til 30. juni 2020, matched kontrolgruppe af sundhedsansatte med negativ COVID-19 test. Alle deltagere modtog dagligt et kort spørgeskema vedrørende symptomer på sms.

Formål: At bestemme symptomer i op til 90 dage hos Ikke-hospitaliserede sundhedsansatte med PCR-verificeret COVID-19 sammenlignet med sundhedsansatte med negativ COVID-19 test.

Symptomer i fokus: Symptomer i op til 90 dage efter diagnose. Her beskrives udelukkende resultater for symptomer 61-90 dage efter diagnose.

Patientpopulation: Sundhedsansatte i Region Midtjylland blev inviteret til at deltage. Ikke-hospitaliserede sundhedsansatte med PCR-verificeret COVID-19 infektion i Region Midtjylland i perioden 11. marts til 30. juni 2020 blev identificeret via registre (n=210). Kontrolgruppe af sundhedsansatte med negativ COVID-19 test (n=630). For symptomer 61-90 dage efter diagnose indgår 87 deltagere med positiv COVID-19 test og 300 deltagere med negativ COVID-19 test.

Fund: OR for at have mindst et symptom i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 4.59 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 2.44; 8.64)

Respiratoriske symptomer:

Dyspnøe: OR for at rapportere dyspnøe i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 4.59 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 2.44; 8.64).

Vedverende hoste: OR for at rapportere hoste i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 0.81 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 0.32; 2.08).

Hovedpine: OR for at rapportere hoste i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 1.11 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 0.59; 2.49).

Tab af/forstyrrelser af smags- og lugtesans: OR for at rapportere hoste i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 226 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 160; 319).

Muskelsmerter/ømhed: OR for at rapportere hoste i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 2.57 sammenlignet med COVID-19 negative (95 % CI: 0.65; 10.14).

Risikofaktorer for vedvarende symptomer 4 uger efter COVID-19 infektion:

> 45-årige har signifikant højere risiko for at rapportere længerevarende symptomer.

> 45 år: OR for at rapportere mindst et symptom i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 1.96 sammenlignet med COVID-19 negative på samme alder, (95 % CI: 0.89; 4.31).

< 45 år: OR for at rapportere mindst et symptom i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive var 8.50 sammenlignet med COVID-19 negative på samme alder, (95 % CI: 3.33; 21.67).

Interaktionstest for > 45 år vs < 45 år: P= 0.02

Kvinder har muligvis højere risiko for at rapportere længerevarende symptomer

Kvinder: OR for at rapportere mindst et symptom i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive kvinder var 5.51 sammenlignet med COVID-19 negative kvinder, (95 % CI: 2.92; 10.39).

Mænd: OR for at rapportere mindst et symptom i perioden 61-90 dage efter diagnose blandt COVID-19 positive mænd var 1.10 sammenlignet med COVID-19 negative mænd, (95 % CI: 0.03; 40.0).

Interaktionstest for mænd vs kvinde: P= 0.38

Kvalitet af studiet: Mindre studie men har matched kontrolgruppe af sundhedsansatte.

Fernandez-de-Las-Penas et al. 2021: Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study

Studiedesign: Kohortestudie (n= 1.950). Data fra hospitalsjournaler og data vedrørende respiratoriske symptomer indsamlet via telefoninterview.

Formål: At bestemme forekomst af og risikofaktorer for vedvarende hoste 1 år efter hospitalsudskrivelse for patienter med COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Respiratoriske symptomer 1 år efter udskrivelse fra hospital.

Patientpopulation: Patienter indlagt med COVID-19 infektion (PCR-verificeret) fra tre offentlige hospitaler i Madrid, Spanien i perioden 1. marts 2020 til 31. maj 2020. 700 patienter blev udtrukket ved lodtrækning fra hvert hospital, 1.950 patienter accepterer deltagelse.

Fund: Data er opgjort gennemsnitligt 11.2 måneder efter udskrivelse.

Respiratoriske symptomer:

81.2% havde mindst et respiratorisk symptom ved langtids opfølgning (1 år efter udskrivelse)

De hyppigste rapporterede respiratoriske symptomer var

Dyspnøe (23.3 %)

Vedvarende hoste (2.5 %)

Brystsmerter (6.5 %)

Fatigue (62.5 %)

Kvalitet af studiet: Relativt stort studie, ingen kontrolgruppe, selvrapporterede outcomes.

Evidensgrundlaget – respiratoriske symptomer:

Der er nu publiceret en række systematiske reviews og enkelte metaanalyser der opgør forekomsten af respiratoriske symptomer efter COVID-19 infektion. De hyppigst rapporterede respiratoriske symptomer ved korttidsopfølgning (4-12 uger efter diagnose) er dyspnø, der forekommer hos op i mod 26-38 % af patienterne og vedvarende hoste, der forekommer hos op i mod 14-28%. Ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose) er de hyppigst rapporterede respiratoriske symptomer fortsat dyspnø, der forekommer hos op imod 22% og vedvarende hoste der forekommer hos omkring 5-19%. Der er lav til meget lav tiltro til evidensen og evidensen er sparsomt særlig vedrørende symptomer ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose).

Ud over dyspnø og hoste rapporteres følgende respiratoriske symptomer: løbende næse, ømhed i halsen, stemmeforandringer, stoppet næse og øget slimproduktion.

Evidensgrundlaget – lungekomplikationer:

Der er publiceret to systematiske reviews med metaanalyser. Nedsat lungefunktion ses hos op imod 42 % af patienterne ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose). Anormaliteter ved CT-scanning af lungerne er der fundet ved op imod halvdelen af patienterne målt ved langtidsopfølgning. Ved PET-scanning af lungerne er fundet abnormaliteter hos op i mod 44% af patienterne målt ved langtidsopfølgning. Evidensen er fortsat sparsomt særlig vedrørende symptomer ved langtidsopfølgning (> 12 uger efter diagnose).

Kardiologiske symptomer og senfølger

Publicerede systematiske reviews der omhandler kardiologiske senfølger

Ramadan et al. 2021: Cardiac sequelae after COVID-19 recovery: a systematic review

Studiedesign: Systematisk review

Inkluderede studier: Inkluderer i alt 35 studier heraf 15 prospektive kohorte studier, 7 case-reports, 5 tværsnitstudier, 4 case serier, 3 retrospektive kohortestudier og et bidirektionelt studie.

Formål: at bestemme forekomst af kardiologiske senfølger efter COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: kardiologiske symptomer/senfølger.

Patientpopulation: Voksne (> 18 år) der har gennemgået kardiologisk vurdering (både subjektive og objektive outcomes) efter COVID-19 infektion.

Fund: median tid fra diagnose til opfølgning var 48 dage (range 1-180)

Kardiologiske symptomer/senfølger opgjort efter 3-6 måneder:

MR-scanning af hjertet (12 studier): late gadolinium enhancement hos 10 %, nedsat global longitudinal strain hos 30 %, forhøjet extracellulær volume 9 %, forøget T2 hos 3 %

Hjerte EGK (9 studier): Diastolisk dysfunktion hos 40%, hypertension i lungerne hos 7%, pericardial effusion hos 4 %

Kardiologiske symptomer: Dyspnøe hos 3%, bryst smerter hos 6 %, palpitationer 9 %

Kardiologiske diagnoser: Myopericarditis: hos 11 %, pericarditis: hos 3 %

Alvorlige kardiovaskulære events: 1 studie (patienter, n=47.780 og kontroller n= 47.780) opgjorde hjerteinsufficiens, arytmier eller AMI som et sammensat outcome. Efter COVID-19 infektion var der forøget risiko for hjerteinsufficiens, arytmier eller AMI, risk ratio 3 (95% CI: 2.7, 3.2). forekomsten af outcomet var 4,8 %.

Kvalitet af studiet: God kvalitet. Følger PRISMA. Grundig litteratursøgning (PubMed, Embase, Scopus og Google Scholar samt søgning i relevante tidsskrifter), søger efter grå litteratur (preprints + clinicaltrials.gov). To individuelle forskere foretager studie selektion og dataekstraktion. Risk of bias vurdering.

Malaty et al. 2021: Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review

Studiedesign: Systematisk review

Inkluderede studier: Inkluderer i alt 25 studier, heraf 15 observationelle studier, 8 case-reports/case serier og 2 RCT-studier.

Formål: At bestemme incidensen af arytmier hos voksne patienter med COVID-19.

Symptomer i fokus: arytmier

Patientpopulation: voksne patienter med COVID-19

Fund: Arytmier forekom hos 6.9 % af de hospitaliserede patienter, kumulativ incidens (5 studier).

Kvalitet af studiet: Lav kvalitet. Incidensen af arytmier var sparsomt dokumenteret i de inkluderede studier. Litt søgning kun på Medline og Google Scholar. Begrænset til engelsk sprogede artikler, to individuelle forskere foretager studieselektion, risk of bias vurderinger.

Evidensgrundlaget – kardiologiske senfølger: Der er indikationer på COVID-19 potentielt kan være medføre strukturelle og funktionelle forandringer i hjertet og kardiologiske symptomer. På kort sigt ses især subkliniske forandringer i myokardiet og på længere sigt især diastolisk dysfunktion, som ses hos op i mod 40% af patienterne. Hyppigste kardiologiske symptomer er palpitationer og bryst smerter som ses hos op i mod 5-10 % af patienterne på både kort (4-12 uger efter COVID-19 diagnose) og længere sigt (>12 uger efter COVID-19 diagnose). Kardiologiske diagnoser som myopericarditis og pericarditis forekommer hos op imod henholdsvis 11% og 3% af patienterne. Alvorlige kardiologiske events som hjerteinsufficiens, arytmier eller AMI er fundet ved op til 5-7% af patienterne. Kvaliteten af evidensen er sparsom.

Senfølger blandt børn

Ludvigsson 2020: Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19

Studiedesign: Studiet indeholder case reports på 5 svenske børn som oplever senfølger samt et systematiske review.

Formål: At beskrive de langevarige symptomer som følge af COVID-19 smitte, blandt børn i alderen 9-25 år samt at opsummere litteraturen op området.

Symptomer i fokus: peri-myocarditis, fatigue, dyspnø, hjertebanken, bryst smerter, hovedpine, koncentrationsbesvær, muskelsvaghed, svimmelhed og ondt i halsen.

Inkluderede studier: 5 cases

Fund: Der blev i reviewet identificeret 19 relevante artikler, men ved nærmere gennemgang var der ingen af studierne som beskrev senfølger blandt børn.

Blandt de 5 case reports oplevede børnene at have langvarige symptomer mellem 6 til 8 måneder. Kun et af børnene havde komorbiditet (atsma, allergi og mild autisme) forud for positiv COVID-19 test. De tilstede værende senfølger er sammenligning med dem som opleves blandt den voksne population.

Disponerende faktorer: Ikke undersøgt

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: Ikke undersøgt

Kvalitet: Der er meget sparsom evidens.

Molteni et al. 2021: Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie.

Formål: At undersøge sygdomsvarighed og sygdomskaraktistik hos symptomatiske britiske skolebørn med SARS-CoV-2.

Symptomer i fokus: SARS-CoV-2 relateret sygdomsvarighed og sygdomsbyrde hos børn.

Patientpopulation: Britiske skolebørn inkluderet i det britiske "COVID Symptom Study", 5-17 år.

Fund: Studiet fandt at 1183 børn (68%) ud af 1734 børn var symptomfrie indenfor 10 dage (median 4 dage), og 77 (4%) ud af 1734 børn havde symptomer i 28 dage (median 46 dage) eller længere. 25 (1,8%) ud af 1379 børn havde symptomer længere end 56 dage. Varighed af symptomer var positivt associeret med alder (0,19, $p < 0,0001$). Mest hyppige symptomer var hovedpine 324 (55,1%) ud af 588 5-11-årige; 755 (65,9%) ud af 1146 12-17-årige, fatigue 258 (43,9%) ud af 588 5-11-årige; 696 (60,7%) ud af 1146 12-17-årige, feber 257 (43,7%) ud af 588 5-11-årige; 396 (34,6%) ud af 1146 12-17-årige, ondt i halsen 213 (36,2%) ud af 588 5-11-årige; 585 (51%) ud af 1146 12-17-årige, mavesmerter 163 (27,7%) ud af 588 5-11-årige, anosmi 554 (48,3%) ud af 1146 12-17-årige, og vedvarende hoste 145 (24,7%) ud af 588 5-11-årige; 298 (26%) ud af 1146 12-17-årige. I alt havde 74,5% af 1734 børn med positivt testsvar feber, hoste, anosmi eller en kombination af symptomerne.

Kvalitet af studiet: Prospektivt kohortestudie af høj kvalitet, der inkluderer 1434 børn med matchende kontrol.

Dyal et al. 2021: Cardiac screening after covid-19 infection in children: is electrocardiogram warranted?

Formål: Undersøge relevans af kardiologisk screening hos børn efter COVID-19 infektion.

Studiedesign: Tværsnitsstudie

Symptomer i fokus: Kardiologiske symptomer hos børn.

Patientpopulation: Børn median 16 år (3-21 år) henvist til kardiologisk screening

Fund: 26 børn (13 %) havde kardiologiske symptomer. EKG var normal hos 95% og 28% havde sinus brakykardi. Alvorlig kardiologisk patologi blev kun fundet hos ét barn (*Ventrikulær ektopi*).

Kvalitet af studiet: Lille tværsnitsstudie med retrospektivt udvalgte deltagere.

Bottino et al. 2021: Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children?

Formål: Undersøge respiratoriske senfølger hos asymptomatiske børn samt børn med milde symptomer efter COVID-19 infektion.

Studiedesign: Kohorte studie

Symptomer i fokus: Respiratoriske senfølger hos børn.

Patientpopulation: Italienske børn (median 7,5 år, IQR 0,5-10,5)

Fund: De 16 inkluderede børn havde ingen lungerelaterede abnormaliteter eller respiratoriske følger.

Kvalitet af studiet: Lille prospektivt kohortestudie.

Bari et al. 2020: Association of Blood Groups with the Severity and Outcome of COVID-19 Infection in Children

Formål: Undersøge relationen mellem blodtyper ABO og sværhedsgrad og outcome efter COVID-19 infektion hos børn med inflammatorisk syndrom.

Studiedesign: Tværsnitstudie

Symptomer i fokus: Risikogrupper for kritisk sygdom

Patientpopulation: Børn (gennemsnit 7.9 ± SD 4.2) med COVID-19 og multisystem inflammatorisk syndrom indlagt på the Children's Hospital, Lahore.

Fund: 74 børn blev inkluderet. Fem inkluderede børn var asymptomatiske (7,6%), 38 (57,6%) var mildt til moderat påvirket af sygdomme, imens 23 (34,8%) var kritisk syge. Blodtyper A og B havde generelt behov for mere intensiv behandling og indlæggelse, samt respiratorisk støtte (ilt og mekanisk hjælp) sammenlignet med blodtyperne AB og O. Blodtype A var associeret med kritisk sygdom ($p=0,030$), respiratorisk støtte ($p=0,014$) og brug for akut indlæggelse ($p=0,006$). Fem (7,6%) børn døde med årsager relateret til underliggende sygdom.

Kvalitet af studiet: Lille tværsnitstudie.

Blankenburg et al. 2021: Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome?

Formål: Undersøgelse af mentalt helbred hos unge med og uden COVID-19.

Studiedesign: tværsnitstudie

Symptomer i fokus: Psykologiske og neurologiske symptomer herunder muskel-, hoved-, mave- og ledsmerter de seneste 7 dage hos unge. Validerede spørgsmål fra Symptom Checklist-90-R (SCL-90-R), Somatic Symptom Scale (SSS-8) og spørgeskema om stress og stresshåndtering hos børn og unge (SS KJ 3-8 R)14.

Patientpopulation: 1560 tyske folkeskolebørn (median 15 år)

Fund: Der var ikke forskel i symptomer mellem de seronegative (1365, 88%) og de seropositive (n=188, 12%). Glæde blev rapporteret af flest (98,7%) efterfulgt af anspændthed (86,4%), sløvhed (80,7%) og problemer med concentration (79,3%). Muskel- og ledsmerter blev rapporteret af færrest (35,6%) sammen med 'fatigue' (37,8%).

Kvalitet af studiet: Preprint og dermed ikke peer reviewet studiet. Forholdsvis stort tværnsnittsstudie med brug af validerede spørgeskemaet.

Zhang 2021: Pulmonary sequelae of pediatric patients after discharge for COVID-19: An observational study

Formål: Lungesyntomer og kliniske tegn hos 14 børn med COVID-19 ved 30-dages opfølgning efter udskrivelse.

Studiedesign: Observationelt studie

Symptomer i fokus: Lungesyntomer og respiratoriske symptomer

Patientpopulation: 34 børn (median 2,75 år, IQR 0,93-7,85), 41% piger.

Fund: Milde (18%) og moderate (82%) symptomer på COVID-19. Median indlæggelsestid var 10 dage (8.00 til 14,25). 14 ud af de 34 børn gennemførte median 30,1 dages (27.5 til 33.3) fysisk opfølgning og 20 telefonisk. Der blev ikke rapporteret nogen symptomer efter 30 dage og ingen børn blev genindlagt. Hos de 14 børn som fik gentaget CT skanning ved opfølgning blev senfølger på lungerne observeret hos syv patienter (7/14, 50%), 29 (26.0 til 33.0) dage efter udskrivelse. Disse inkluderede pletter eller uklarheder (3/14, 21%) og fibrose (4/14, 29%). Børnene havde kun mild dyspnø (udredt med Pediatric Respiratory Assessment Measure and the modified Medical Research Council dyspnea scales) og derfor var iltterapi ikke nødvendig. Der var ikke forskel i dyspnø symptomer mellem børn med og uden senfølger på lungerne ved baseline eller follow-up

Kvalitet af studiet: Lille observationelt studie

Buonsenso 2021: Preliminary Evidence on Long COVID in children

Formål: At undersøge vedvarende symptomer efter COVID-19 hos børn.

Studiedesign: Kohortestudie

Symptomer i fokus: Alle senfølger efter COVID-19.

Patientpopulation: 129 børn fra Rom i Italien diagnosticeret med COVID-19 mellem marts 2020 og oktober 2020 (gennemsnitsalder $11 \pm SD 4,4$ år).

Fund: I den akutte fase var 33 (25,6 %) børn asymptomatiske, 96 (74,4 %) havde symptomer, seks (4,7 %) blev indlagt og tre (2,3 %) havde brug for behandling på intensiv afdeling. Tre børn udviklede multisystem inflammatorisk syndrom (2,3%) og to udviklede myokarditis (1,6 %). Patienterne blev fulgt op i gennemsnit $162,5 \pm 113,7$ dage efter COVID-19 diagnosen. 41,8% blev raske uden vedvarende symptomer, 35,7% havde en eller to vedvarende symptomer og 22,5% havde tre eller flere.

Insomni (18,6 %), respiratoriske symptomer (inkl. smerte og ubehag i brystet) (14,7%), næse forstoppelse (12,4 %), fatigue (10,8 %), muskel- (10,1%) og skelet smerter (6,9 %), og koncentrationsbesvær (10,1%) var hyppigst rapporterede symptomer. 20 ud af 30 børn (66,6%) undersøgt mellem 60 og 120 dage efter COVID-19 havde mindst én vedvarende symptom (13 børn havde én eller to og syv børn havde tre eller flere). 35 ud af 68 børn (27,1 %) havde mindst ét symptom 120 dage eller mere efter diagnose (21 børn havde et eller to symptomer, 14 børn havde tre eller flere). 29 ud af 68 børn (42,6 %) undersøgt ≥ 120 dage siden diagnosen var stadig bekymrede over egne symptomer.

Kvalitet af studiet: Lille kohortestudie.

Knoke 2021: More complaints than findings - Long-term pulmonary function in children and adolescents after COVID-19

Formål: Undersøge respiratoriske senfølger efter COVID-19 hos børn opdelt efter opfølgning (0–3 og 4–6 måneder) efter diagnosen.

Studiedesign: Kohorte studie

Symptomer i fokus: Respiratoriske senfølger.

Patientpopulation: 73 tyske børn og unge, i gennemsnit 10,82 år ($\pm SD 3,25$, 5-18 år) inkluderet fra Hospital.

Fund: Gennemsnitlig opfølgning var 2,6 måneder (0,4–6,0) efter COVID-19 diagnose. 19 børn og unge (data fra 27,1% af de 70) havde vedvarende eller nye symptomer efter COVID-19 diagnosen. Otte (11,4%) havde mindst ét respiratorisk symptom, seks (8,6%) havde vejtrækningsbesvær og to (2,9%) havde vedvarende hoste. Ti patienter (14,3%) havde fatigue, fem (7,1%) havde både vedvarende respiratoriske symptomer og fatigue syndrom. Der blev ikke fundet forskel mellem børn og unge med og uden infektion på lungefunktion. 12 børn og unge (16,4%) havde påvirket lungefunktion efter COVID-19 infektion sammenlignet med 12 (27,7%) uden infektion. Der var mest påvirket lungefunktion hos børn i alderen 5-8 år i begge grupper.

Kvalitet af studiet: Preprint (ikke været i peer review), mindre prospektiv kohorte med matchende kontrol, del af større studie der stadig inkluderer (CorKid).

Clemente 2021: Post-discharge telephonic follow-up of pediatric patients affected by SARS-CoV2 infection in a single Italian pediatric COVID center: a safe and feasible way to monitor children after hospitalization

Formål: Feasibility af telefonisk opfølgning af 19 børn efter indlæggelse efter COVID-19 infektion.

Studiedesign: Kohorte studie

Symptomer i fokus: Alle patientrapporterede COVID-19 symptomer.

Patientpopulation: Kohorten bestod af 19 børn (seks piger) i alderen 8 til 188 måneder.

Fund: Hyppigst rapporterede symptomer var feber (74%) og hoste (42%). Gennemsnits indlæggelsestid var 10 dage. Syv ud af 19 (37%) patienter præsenterede med nye, men milde og kortvarige symptomer, f.eks. ondt i halsen, hoste, mavesmerter, feber hovedpine, muskelsmerter og ansigtseksem, øjenbetændelse. To børn blev genindlagt efter komplikationer.

Kvalitet af studiet: Lille studie

Sanil et al. 2021: Echocardiographic Indicators Associated with Adverse Clinical Course and Cardiac Sequelae in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Coronavirus Disease 2019

Formål: Undersøger associationen mellem ekkokardiografisk vurderet ventrikulær funktion, og sygdomsforløb og kardiovaskulære senfølger efter COVID-19 hos børn med multisystem inflammatorisk syndrom ved 3- og 10 uger opfølgning.

Studiedesign: Kohorte studie

Symptomer i fokus: Sygdomsforløb og kardiovaskulære senfølger efter COVID-19

Patientpopulation: 54 amerikanske børn (6,8 år, \pm SD 4,4) med multisystem inflammatorisk syndrom efter COVID-19 og 108 patienter i en matchende kontrol.

Fund: Børn med indledende nedsat ventrikulær funktion (*LVA4LS* og *LVGLS*) efter COVID-19 havde større risiko for forhøjet blodtryk, akut myokardial event, inotropisk behov, kardiogent shock, behov for mekanisk iltstøtte og længerevarende hospitalsindlæggelse. Nedsat indledende ventrikulær funktion prædikerede derudover alene risikoen for senfølger i form af nedsat ventrikulær funktion ved 10-ugers opfølgning.

Kvalitet af studiet: Prospektiv kohorte med kontrolgruppe.

Osmanov 2021: Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study

Formål: Undersøge senfølger og risikofaktorer hos børn efter indlæggelse med COVID-19.

Studiedesign: Kohortestudie

Symptomer i fokus: Alle patient-rapporterede senfølger undersøgt med *International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium (ISARIC) Covid 19 Health and Wellbeing paediatric follow up survey*.

Patientpopulation: 518 russiske børn (median 10,4 år, IQR 3; 15,2, i alt 52,1% piger), inkluderet fra hospital i Moskva.

Fund: Median opfølgning efter udskrivelse fra hospital var 256 dage (IQR 223-271). 126 (24,3%) børn rapporterede vedvarende symptomer, herunder fatigue (53, 10,7%), søvnbesvær (36, 6,9%) og sensoriske problemer (29, 5,6%). 44 (8,4%) børn oplevede flere symptomer. Risikofaktorer for vedvarende symptomer var: alder "6-11 år" (odds ratio: 2,74 (95% CI: 1,37 til 5,75) og "12-18 år" (odds ratio: 2,68, 95%CI: 1,41 to 5.4), og nuværende eller tidligere allergi (odds ratio: 1.67, 95%CI: 1,04 til 2,67)

Kvalitet af studiet: Preprint (ikke været i peer review), prospektivt kohorte

LeftinDobkin 2021: Respiratory Findings in Children Post-COVID-19 Infection

Formål: Undersøge respiratoriske symptomer efter COVID-19 hos unge.

Studiedesign: Kohorte studie

Symptomer i fokus: Respiratoriske postakutte symptomer

Patientpopulation: Ukendt antal amerikanske børn (gennemsnit 14 år).

Fund: Hovedparten af de unge havde underliggende lungelidelse (86 %). De mest hyppige ko-morbiditeter var astma (71 %), allergi (29 %) og overvægt (14 %). Flest astmatiske patienter havde mild intermitterende astma (80%) efterfulgt af moderate vedvarende astma (20 %). Alle patienter lavede fysisk aktivitet inden COVID-19 infektionen. Opfølgning var i gennemsnit 92 dage efter diagnose. Hyppigste symptom var feber (71%), hoste (57 %), fatigue (42 %), dyspø (29 %) og anosmi (29 %). Ingen patienter blev indlagt, eller fik iltbehandling eller støtte. Alle patienter oplevede dyspnø mindst to måneder efter diagnosen, sammen med nedsat træningsudholdenhed (71%), hoste (43%) og brystsmerte (43 %). Ingen patienter havde feber, unormale bryst røtgenfund ved opfølgning. Lungefunktion var normal i hovedparten af kohorten.

Kvalitet af studiet: Abstract, retrospektiv kohortestudie, uden kontrolgruppe.

Broad 2021: Post-COVID-19 paediatric inflammatory multisystem syndrome: association of ethnicity, key worker and socioeconomic status with risk and severity

Formål: At beskrive associationen mellem etnicitet, socioøkonomisk og families erhvervsstatus, og incidens og sværhedsgrad af inflammatorisk multisystem syndrom relateret til COVID-19.

Studiedesign: Kohorte studie.

Symptomer i fokus: Symptomer relateret til inflammatorisk multisystem syndrom relateret til COVID-19

Patientpopulation: 70 britiske børn fra hospital i London.

Fund: Incidensen var højere hos børn med afrikansk-afstamning (25 per 100.000), asiatisk (6,4/100.000) og (17,8/100.000) etniske grupper sammenlignet med 1,6/100.000 i hvide etniske grupper (odds ratio: 15,7, 4,0 og 11,2). Indlæggelsestid var 38% længere hos børn med afrikansk-afstamning sammenlignet med vestlige (95%CI: 4% to 82%; median 8 dage vs 6 dage). 90% af børn der fik ventilation (ilt) behandling var af afrikansk-afstamning.

Kvalitet af studiet: Retrospektiv kohortestudie.

Evidensgrundlaget:

Der er siden sidste evidensgennemgang kommet mere viden omkring børn som har været syge med COVID-19 og senfølger. Men mere viden fra studier med større studiepopulation og længere opfølgningstid er fortsat relevant for at kunne afdække hvor udbredt senfølger er blandt børn. Et engelsk studie af senfølger blandt børn, publiceret i det anerkendte tidsskrift The Lancet, viser at ca. 4% af børn i alderen 5-17 år oplever symptomer i 28 dage eller længere. Varighed af symptomer var svagt associeret med alder, hvilket betyder at ældre børn oplevede symptomer i længere tid end yngre. De hyppigste senfølger der ses (eks. hovedpine, fatigue, ondt i halsen og anosmi) minder om dem der ses hos voksne.

Risikogrupper og sværhedsgrad og senfølger

Iqbal 2021: Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis

Studiedesign: Systematisk review. Søgning på ordene 'long-COVID' or 'post-COVID syndrome' i Ovid i Medline, EMBASE, health management information consortium (HMIC), and PsycINFO databaser uden restriktioner på sprog. Referencer og grey lit. gennemført. 2 reviewere screenede og lavede ekstraktion.

Formål: Afdække typiske kliniske symptomer forbundet med akut og kronisk post-COVID syndrom samt prædiktorer for udviklingen af post-COVID syndrom.

Symptomer i fokus: Dem der er rapporteret i studierne

Inkluderede studier: 43 studier i kvalitativ analyse, heraf 30 i meta-analyse. Studier fra 18 hovedsagelig højindkomstlande. Studierne var observationelle med både tidl. indlagte og ikke indlagte patienter. Opfølgningstid på mere (chronic post covid) eller mindre end 12 uger (acute post covid). Korteste opfølgning 3 uger. Længste 6 mdr. De fleste havde ca. 70 dage.

Fund: Studierne rapporterede 8 symptomer, der konsekvent gik igen og derfor kunne pooles: Fatigue (0.48; 95% CI 0.23-0.73, I² = 100%), søvnforstyrrelser (0.44; 95%CI 0.08-0.85, I² = 99%), og dyspnø (0.39; 95% CI 0.16-0.64, I² = 99%) var de mest prevalente symptomer.

Disponerende faktorer: Kun 5 studier så på prædiktorer for post-COVID syndrom. Et studie rapporterede, at indlæggelse under den akutte infektion.

Ét studie rapporterede at indlæggelse [OR] 2.9, 95% CI 1.36-9) og alder mellem 40-49 år (OR 15.3, 95% CI 2.8-83.9) var de mest signifikante prædiktorer for post-COVID syndrom. Mens ét andet studie fandt at initiale symptomer (brystsmerter, dyspnø, feber, anosmi, ageusia), køn eller antal ko-morbiditeter prædikerede ikke post-COVID syndrom.

Et tredje studie fandt derimod at antallet af symptomer under den initiale infektion var den stærkeste prædiktor for antallet af senfølgesymptomer ved tre måneders opfølgning. Mens et fjerde studie fandt at kun tilstedeværelse af fatigue kunne forklare senfølger over længere tid (OR 6.0, 95% CI 1.0-34.9).

Tilsvarende fandt studie 5 at personer med højere symptombelastning under den indledende infektion havde større risiko for vedvarende træthed. Desuden var sværhedsgraden af den indledende infektion (dvs. behovet for intensiv behandling eller invasiv ventilation) forbundet med patientrapporteret svækkelse, selvom ingen sammenhæng mellem alder eller allerede eksisterende ko-morbiditeter og vedvarende post-COVID-symptomer blev fundet.

Sammenhæng mellem sygdomsgrad og senfølger: se ovenstående sammenfatning

Kvalitet: Risikoen for bias blev vurderet ved hjælp af en valideret checkliste for kvalitetsvurdering til prævalensstudier (Hoy). 22 inkluderede studier blev vurderet til at have høj risiko for bias; 17 studier havde moderat risiko og de resterende havde lav risiko. Ofte opstod bias på grund af manglende

Nielsen 202: Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study

Studiedesign: Prospektivt kohorte studie

Formål: Formålet var at sammenligne dag til dag symptomer hos danske COVID-19 patienter sammenlignet med sundhedsprofessionelle uden COVID-19 ca. 90 dage efter testning.

Symptomer i fokus: Symptomer indenfor 24 timer: Hoste, ondt i halsen, hovedpine, feber, muskelømhed- og smerter, dyspnø og anosmi.

Patientpopulation: De to grupper blev matchet på køn. 210 positive-test og 630 negative-test deltagere.

Fund: 30 % af COVID-19 patienter og omkring 0 % af negativ-test deltagere rapporterede anosmi under alle 90 dages opfølgning (justeret odds ratio 86,07, 95% CI 22,86; 323). Dyspnø blev også rapporteret af yderligere 20% COVID-19 patienter, dog reduceret til 5 % efter 30 dage (justeret odds ratio 6,88, 95% CI 2,41; 19,63). De første 30 dage var hoste, ondt i halsen, hovedpine, feber, muskelømhed- og smerter mere prævalent hos COVID-19 patienter. Risikoen for vedvarende symptomer var større hos kvinder (justeret odds ratio 4,38, 95% CI 2,90; 6,60, p=0,05) og ældre (justeret odds ratio 5,37, 95% CI 2,84; 10,14, p=0,07).

Kvalitet af studiet: Prospektivt kohorte studie

Eggert 2021: Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19

Studiedesign: Retrospektiv kohorte og sub-gruppe fulgt prospektivt.

Formål: Formålet var at undersøge om personer med astma og relaterede allergiske fenotyper var i større risiko for svær sygdom og indlæggelse efter COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Sværhedsgrad af symptomer

Patientpopulation: 5596 patienter fra Stanford Health Care (SHC), USA. 100 patienter indlagt med astma (median 53,8 år, IQR 31,1; 69,9, 58 % kvinder, ko-morbiditet 85 %, median 3 ko-morbiditeter, 6 % døde), 505 patienter indlagt uden astma (median 50,5 år, IQR 33,3; 67,7, 51,1 % kvinder, ko-morbiditet 71,9%, median 2 ko-morbiditeter, 5,9 % døde). 498 ambulante patienter med astma og 4493 patienter uden astma.

Fund: Astma var ikke en risikofaktor for hospitalsindlæggelse (odds ratio 1,12, 95% CI 0,86; 1,45, p=0,40). Blandt patienterne med astma, sænkede det risikoen for hospitalsindlæggelse at have fenotypen allergisk astma (167 patienter (27,9 %), 148 indlagte, 19 ambulante) sammenlignet med ikke-allergisk astma (odds ratio 0,52, 95% CI 0,28; 0,91, p= 0,026). Patienter med svær COVID-19 sygdom havde lavere eosinofil-niveau under indlæggelse sammenlignet med patienter med mild eller asymptomatisk sygdomsforløb, uafhængigt af astmastatus (p = 0,0014). I en subgruppe af patienter (35 astmatikere og 76 uden astma) fulgt prospektivt i 8 måneder (median opfølgningstid 141 dage) var der ikke forskel i tid til symptomfrihed hos astmatikere og ikke-astmatikere (median 215 dage vs 133 dage, log-rank test p=0,40). Der var heller ikke forskel i respiratoriske symptomer ved opfølgning, hvor mere end 50% i begge grupper stadig havde respiratoriske symptomer ved 90-dages opfølgning. Der blev rapporteret vedvarende symptomer fra alle organsystemer i hele opfølgningsperioden.

Kvalitet af studiet: Stor kohorte, veludført og rapporteret.

Blomberg 2021: Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients

Studiedesign: Prospektiv kohorte studie

Formål: Undersøger vedvarende symptomer seks måneder efter COVID-19 infektion hos hjemme-isolerede og indlagte patienter.

Symptomer i fokus: Alle symptomer, inkl fatigue (Chalder fatigue score)

Patientpopulation: 312 norske COVID-19 positive patienter, heraf 247 i hjemmeisolation (median 43 år, IQR 27; 55, 53 % kvinder, ≥ 1 ko-morbiditet 37 %, 2 % asymptomatiske) og 65 indlagt (median 55 år, 45; 68, 46 % kvinder, ≥ 1 ko-morbiditet 69 %, indlæggelsestid median 6 dage, IQR 2; 8), og 60 COVID-19 negative kontroller (median 29 år, 14; 48, 63 % kvinder, ≥ 1 ko-morbiditet 15%, 47% hjemmeisoleret med symptomer).

Fund: Efter seks måneder havde 61 % (189/312) af alle patienter vedvarende symptomer. Yderligere fandt de at 52 % (32/61) af hjemmeisolerede unge voksne (16–30 år) havde vedvarende symptomer efter 6 måneder, anosmi (28 %, 17/61), fatigue (21 %, 13/61), dyspnø (13 %, 8/61), nedsat koncentration (13 %, 8/61) og hukommelsesproblemer (11 %, 7/61).

Risikofaktorer:

- At være kvinde var associeret med øget risiko for antal symptomer (justeret RR 1,35, 95% CI 1,01; 1,81), p=0,040) og øget fatigue score (justeret RR 1,09, 95% CI 1,02; 1,16, p=0,014).
- At have Asthma/COPD var associeret med øget risiko for antal symptomer (justeret RR 1,57, 95% CI 1,05; 2,37), p=0,031) og øget fatigue score (justeret RR 1,14, 95% CI 1,03; 1,25, p=0,008).
- Sværhedsgrad af akut COVID-19 sygdom var associeret med øget fatigue score (justeret RR 1,06, 95% CI 1,02; 1,10, p=0,004).

- Spike IgG-antistoffer efter 2 måneder var associeret med øget risiko for antal symptomer (justeret RR 1,25, 95% CI 1,01; 1,56), $p=0,037$) og øget fatigue score (justeret RR 1,07, 95% CI 1,02; 1,12, $p=0,009$).

Kvalitet af studiet: Veludført prospektivt kohortestudie med matchende kontrol og relevant justering af analyser.

Pujari 2021: Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: An observational study

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie

Formål: Undersøger prævalensen og karakteristika af long-COVID hos patienter med HIV.

Symptomer i fokus: Generelle, respiratoriske, psykiatriske og andre gastro-intestinale

Patientpopulation: 94 personer (median 51 år, IQR 47; 56, 26,6 % kvinder), med HIV fra tertiær privat HIV klinik i Indien. 44 personer (46,88 %) havde en eller flere ko-morbiditeter.

Fund: 76,6 % af kohorten havde en asymptomatisk COVID-19 infektion. Prævalensen af langvarige COVID-19 symptomer var 43,6 % (95% CI, 33,4; 54,2). Moderat til svær COVID-19 sygdom var associeret med risiko for langvarige COVID-19 symptomer (justeret odds ratio, 4,7; 95% CI 1,4; 17,9; $p = 0,016$). Steroid behandling var associeret med risiko for long-COVID-19 (odds ratio; 4,5; 95% CI 1,4; 12,0; $p = 0,008$). Hos personer med langvarig COVID-19 var hoste (22,3 %), fatigue (19,1 %) de mest hyppige symptomer. Ko-morbiditeter var ikke associeret med risikoen for long-COVID (justeret odds ratio 1,6; 95% CI 0,6; 4,1; $p = 0,301$). Personerne var symptomfri efter 15 dage (median, IQR: 7; 30). Ti personer (10,6 %) havde vedvarende symptomer i 109 dage (median) siden COVID-19 diagnosen).

Kvalitet af studiet: Lille kohortestudie uden kontrolgruppe.

Boscolo-Rizzo et al. 2021: Long COVID in Adults at 12 Months After Mild-to-Moderate SARS-CoV-2 Infection

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie

Formål: Formålet var at undersøge prævalensen af COVID-19 relaterede symptomer/senfølger 12 måneder efter diagnosen hos patienter med mild til moderate akutte symptomer.

Symptomer i fokus: Alle symptomer.

Patientpopulation: 304 patienter fra Italien (median 47 år, range, 18; 76) med milde til moderate akutte symptomer efter COVID-19.

Fund: Minimum ét vedvarende symptom efter 1 måneder blev rapporteret af 161 patienter (53 %) med flest ofte værende trætte ($n=83$, 27,3 %), nedsat lugt- eller smagsevne (anosmi) ($n=67$, 22 %), dyspnø ($n=39$,

12,8 %), muskelsmerter (n=28, 9,8 %). Risikoen for vedvarende symptomer efter 12 måneder var per tendens højere hos kvinder (odds ratio, 1,64; 95% CI, 1; 2,7; p = 0,051), og patienter mellem 40 og 54 år (Odds ratio, 1,92; 95 % CI, 1,07–3,44; p = 0,029) og hos dem med en body mass index \geq 25 (odds ratio, 1,67; 95% CI, 1; 2,78; p = 0,049). Tilstedeværelsen af 3-7 symptomer samtidig i den akutte fase var associeret med højere risiko for symptomer efter 1 år (odds ratio, 3,22; 95% CI, 1,01; 10,24; p = 0,048) og risikoen var større ved 8 eller flere symptomer (odds ratio, 8,71; 95% CI, 2,73; 27,76; p < 0,001).

Kvalitet af studiet: Større prospektiv kohortestudie uden kontrolgruppe. Bias i selektionen af patienter.

Mei 2021: Health Issues and Immunological Assessment Related to Wuhan's COVID-19 Survivors: A Multicenter Follow-Up Study

Studiedesign: Multicenter prospektiv kohortestudie.

Formål: Undersøge flokkimmunitet og senfølger efter COVID-19 infektion

Symptomer i fokus: Alle senfølger

Patientpopulation: 3.677 (median 59 år, IQR 47; 68, range = 10–98; 55,5% kvinder) kinesiske patienter bosiddende i Wuhan, inkluderet efter udskrivelse fra hospital.

Fund: Patienter blev fulgt i 144 dage (median, IQR = 135; 157). Tid fra symptomer til indlæggelse var 8 dage (IQR, 6; 11). Af akutte symptomer havde 2331 (63,4 %) patienter milde, 1239 (33,7 %) svære, og 95 (2,6 %) kritiske symptomer under indlæggelsen. Indlæggelsestiden var 17 dage (median, IQR, 11; 25). 976 patienter (26,5 %) havde mindst en COVID-19 senfølge under opfølgningen. Incidensen af senfølger hos ældre COVID-19 patienter (\geq 60 år) var højere end hos yngre patienter (<60 år) (relativ risik, 1,05, 95% CI, 1,02; 1,10, p = 0,007). Under opfølgning blev mængden af antistoffer (anti-SARS-CoV-2 IgG) nedsat (IgG: 88%, 95% CI, 84,2; 90,4; IgM 93,2 %, 95% CI, 88,5; 96,4). 45 patienter (1,2 %) fik COVID-19 igen og 37 (1 %) døde.

Kvalitet af studiet: Prospektiv kohortestudie uden kontrolgruppe.

Gianella 2021: Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie

Formål: Undersøger COVID-19 senfølger efter 3 måneder.

Symptomer i fokus: Radiologiske, funktionelle og selv-rapporterede symptomer (St. George's Respiratory Questionnaire og SF-12).

Patientpopulation: 39 patienter (median 62,5 år (IQR 51,3; 71) fra Schweiz

Fund: 32 patienter (82 %) havde abnormaliteter på lungerne, primært i form af fibrøs væv (69,2 %) og matglasfortætninger (groundglass nodules, GGO) (58 %). 25 (64,1 %) havde nedsat lungefunktion efter 3

måneder. 31 patienter (79,5 %) rapporterede at de havde dårligt helbred på grund af respiratoriske symptomer og alle 39 patienter rapporterede nedsat livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkning ($p < 0,0001$).

Kvalitet af studiet: Prospektiv kohortestudie uden kontrolgruppe.

Goel 2021: Clinico-radiological evaluation of post COVID-19 at a tertiary pulmonary care centre in Delhi, India

Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie

Formål: Pragmatisk undersøgelse af senfølger efter COVID-19

Symptomer i fokus: Senfølger generelt

Patientpopulation: 35 indiske COVID-19 patienter (gennemsnit 44,62 (SD 15,77), 45,7 % kvinder). 22 (62,85 %) havde respiratoriske ko-morbiditeter.

Fund: Gennemsnitlig 47 dage fra udskrivelse efter akut sygdom til indlæggelse for senfølger. Varighed af symptomer var i gennemsnit 46,37 dage (SD 36,67). Hyppigste senfølger var fatigue (65 %), dyspnø (60 %), huse (45,71 %) og bryst smerter (28,57 %). Røntgen viste lungeabnormaliteter hos 12 (34,28 %). CT scanning af thorax viste oftest diffuse retikulationer (52,94 %) og matglasfortætninger (groundglass nodules, GGO) (35,29 %) hos de 17 der fik taget CT.

Kvalitet af studiet: Lille retrospektiv kohorte uden kontrol.

DelBrutto 2021: Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie med kontrolgruppe.

Formål: Undersøge prævalensen af kognitiv påvirkning (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)) 6 måneder efter mild symptomatisk COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: Neurologiske symptomer

Patientpopulation: I alt 93 patienter fra Atahualpa, Ecuador, i to grupper; 52 (56 %) med milde symptomer efter COVID-19 infektion og 41 (44 %) med negativ test og uden symptomer. Gennemsnitsalder 62,6 år (\pm SD 11), 63 % var kvinder, 24 % havde BMI ≥ 30 , 32 % havde højt blodtryk ($\geq 140/90$ mmHg), 34 % havde dårlig søvnkvalitet og 10 % havde depressionssymptomer.

Fund: Nedsat kognitiv funktion blev fundet hos 11/52 (21 %) med COVID-19 og 1/41 (2 %) hos kontrol efter 6 måneder. Der var en stærkt øget risiko for nedsat funktion hos tidligere COVID-19 smittede sammenlignet med kontrol (justeret odds ratio 18,1; 95%CI 1.75–188; $p=0.015$).

Kvalitet af studiet: Lille prospektiv kohorte med kontrol, rapporterer risiko med justeret analyse.

Crisafulli 2021: Residual Lung Function Impairment Is Associated with Hyperventilation in Patients Recovered from Hospitalised COVID-19: A Cross-Sectional Study

Studiedesign: Tværnsnitsstudie

Formål: RESPICOVID studiet har til formål at undersøge lunge-relaterede symptomer hos patienter tidligere indlagt for COVID-19 infektion.

Symptomer i fokus: kliniske symptomer, lungefunktion og hypocapni (sidstnævnte ved arteriel blod gas analyse)

Patientpopulation: 81 patienter (gennemsnit 66,5 år \pm SD 11,2), heraf 19 (24 %) havde hypocapnia

Fund: Forskel i enkelte arteriel blod gas værdier for patienter med og uden hypocapni.

Kvalitet af studiet: Lille tværnsnitsstudie.

Gerhards 2021: Longitudinal assessment of anti-SARS-CoV-2 antibody dynamics and clinical features following convalescence from a COVID-19 infection

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie

Formål: Undersøge udvikling af antistoffer og sammenhæng med kliniske symptomer seks måneder efter COVID-19 sygdom.

Symptomer i fokus: Kliniske symptomer.

Patientpopulation: 61 patienter (gennemsnit 46,4 år, SD 16.5, 59 % kvinder, 10 % indlagt)

Fund: Ved baseline havde fire patienter ingen symptomer, 40 havde 1-5 symptomer og 17 havde >5 symptomer. Ud af de 61 patienter havde størstedelen påvirket lugte- og smagssans (70,1 % og 73,7 %), og en stor del havde muskelsmerter (52,5 %) og feber (49,2 %). Antistoffer kunne måles hos 56 (91,8 %) af patienterne. Der blev ikke målt en større nedgang i antistoffer under opfølgning ($p=0,7$). Antistof niveauer var moderat associeret med COVID-19 sygdomssværhedsgrad (Spearman's rho: 0,437; $p<0,001$), svag til moderat med alder (Spearman's rho: 0,300; $p=0,019$) og body mass index (Spearman's rho: 0,292; $p=0,022$). 46,8 % havde post-COVID-19 symptomer med påvirket lugte- og smagssans som oftest rapporterede symptom (59 %) efterfulgt af fatigue (36 %). Body mass index og sygdomssværhedsgrad var svagt til moderat associeret (Spearman's rho: 0,348; $p=0,006$)

Kvalitet af studiet: Lille prospektivt kohortestudie

Clarke 2021: Normal Adrenal and Thyroid Function in Patients Who Survive COVID-19 Infection

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie

Formål: Undersøge binyre og skjoldbruskkirtlens funktion mere end tre måneder efter COVID-19 infektion

Symptomer i fokus: Binyre og skjoldbruskkirtlens funktion

Patientpopulation: 70 britiske patienter (55,9 år, SD 13, 33 % kvinder, indlagt pga. COVID-19 sygdom 77 %).

Fund: Median 210 dage (IQR 112; 261) efter COVID-19 led 44 (63 %) patienter af fatigue. Der var ikke forskel i basal og peak serum kortisol i forhold til sværhedsgrad af sygdom eller historik med behandling med dexamethasone for COVID-19. Binyre og skjoldbruskkirtlens funktion var normal ved baseline og uændret ved opfølgning, også hos patienter med vedvarede fatigue.

Kvalitet af studiet: Lille prospektiv kohortestudie uden kontrolgruppe, velrapporteret.

Grist 2021: Hyperpolarized ^{129}Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Participants tre Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie

Formål: Undersøge MRI lunge-abnormaliteter hos patienter med dyspnø tre måneder efter udskrivelse fra hospital.

Symptomer i fokus: MRI lunge-abnormaliteter

Patientpopulation: Ni patienter (gennemsnitsalder 57 år, \pm SD 7, 33 % kvinder) og fem frivillige (gennemsnitsalder 29 år \pm SD 3, 100 % kvinder). Opfølgningstid efter udskrivelse var 169 dage (gennemsnit, range 116-254 dage).

Fund: MRI viste alveolar-kapillær diffusions begrænsning hos alle ni patienter efter COVID-19 infektion på trods af normale baseline CT skanninger.

Kvalitet af studiet: Lille prospektiv kohortestudie

Cao 2021: Understanding the impact of the COVID-19 pandemic on physical and mental health

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie

Formål: Undersøge vedvarende symptomer efter COVID-19 op til 1 år efter sygdom.

Symptomer i fokus: Alle symptomer

Patientpopulation: 156 deltagere (55 % kvinder, median alder 42 år, range 4, 86).

Fund: Patienter blev fulgt op median 25 dage efter positiv COVID-19 test. De fleste patienter (60 %) havde milde COVID-19 symptomer og 17 % krævede hospitalsindlæggelse. Symptomer varede 13 dage (median). Hyppigst rapporterede var fatigue (49 %). Alle patienter var symptomfri efter 2 måneder, men efter 4 måneder havde 3% af patienterne symptomer igen, i form af fatigue, muskelsmerter og dyspnø. 17 % af patienterne rapporterede stigende angst i opfølgningsperioden. Patienter testet negativ for COVID-19

(n=25) rapporterede bedre fysisk helbred (målt med PROMIS) sammenlignet med COVID-19 patienter (p=0,02), men der var ingen forskel i mentalt helbred (p=0,34).

Kvalitet af studiet: Lille kohorte med lille kontrolgruppe. Kun abstract

Makaronidis 2021: Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and/or taste loss in people with SARS-CoV2 antibodies: a community based cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and/or taste loss in people with and without SARS-CoV-2 antibodies in London, UK

Studiedesign: Prospektiv kohortestudie

Formål: Undersøgelse af symptomer 4-6 uger efter diagnose, især påvirket lugt- og smagssans, hos personer med og uden COVID-19 antistoffer.

Symptomer i fokus: Langvarige COVID-19 relaterede symptomer

Patientpopulation: 476 patienter med COVID-19 (gennemsnit 39,67 år, SD 12,12, 70,9 % kvinder) bosiddende i London og 86 med negativ test (40,25 år, SD 12,33, i alt 66,3 % kvinder).

Fund: Indlæggelsesraten var 1,6 % (n=7) blandt deltagerne i den positive gruppe og 3,1 % (n=4) i den negative gruppe (p=0,097). Personer med COVID-19 antistoffer havde større risiko for vedvarende påvirket lugte- og smagssans sammenlignet med den negative gruppe (personer som fik normal lugtesans 57,7 % vs. 72,1 %, p=0,027, smagssans 66,2 % vs. 80,3 %, p=0,017). En større andel af mænd med COVID-19 antistoffer fik normal lugtesans (72,8 % vs. 51,4 %; p<0,001) sammenlignet med kvinder, som havde mere end 2,5 gange højere odds for vedvarende påvirket lugtesans efter 4-6 uger (odds ratio 2,46, 95% CI 1,47; 4,13, p=0,001). Disse kvinder med COVID-19 antistoffer og manglende smags- og lugtesans var signifikant ældre end dem der opnåede normale sanser. Påvirket lugtesans (parosmi) var associeret med højere odds for manglende lugtesans (odds ratio 2,47, 95% CI 1,54; 4,00, p<0,001).

Kvalitet af studiet: Større prospektiv kohortestudie

Tabatabaei 2020: Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up?

Studiedesign: Retrospektiv kohortestudie

Formål: Undersøge ændringer på lungerne hos patienter akut og 3 måneder efter COVID-19 diagnosen.

Symptomer i fokus: Lunge-relaterede ændringer

Patientpopulation: 52 patienter fra hospital i Iran blev udvalgt (38,46 % kvinder, 50,17 år ±SD 13,1).

Fund: Alle patienter var symptomatiske i den akutte fase efter COVID-19, såsom feber (88,4 %), fatigue (53,8 %) og dyspnø (40,4 %). Initielle radiologiske fund inkluderede matglasfortætninger (groundglass nodules, GGO) (46,2%), lungekonsolidering (26,9%) og en kombination (26,9%).

30 patienter (57,7 %) havde ingen sekvele på lungerne efter 3 måneder og 22 patienter (42,3 %) havde stadig COVID-19-relaterede fund på lungerne. Gennemsnits opfølgningstid var 91,3 dage (SD 17,2) og 90,6 (SD 14,3) i grupperne med og uden sekvele. Mest hyppige vedvarende fund på lungerne var matglasfortætninger (54,5 %), efterfulgt af kombineret matglasfortætninger og subpleurale parenkymbånd (31,7 %). Patienterne med sekvele havde en højere CT-sværhedsgrads score (CT severity score) (gennemsnit 10,3 ±SD 5,4 vs. 7,3 ± 4,6, p=0,036), længere indlæggelsestid (p=<0,05), hyppigere indlæggelse på intensiv afsnit (p=<0,05), flere ko-morbiditeter (p=<0,05), højere incidens af forhøjet hvide blodceller under indlæggelse (p=<0,05).

Kvalitet af studiet: Retrospektivt kohortestudie

JavierGarcia-Abellan 2021: Long-term clinical, virological and immunological outcomes in patients hospitalized for COVID-19: antibody response predicts long COVID

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie

Formål: Formålet var at definere mellem- og langtidsvirkningerne (1, 2 og 6 måneder) efter indlæggelse med COVID-19, samt at identificere prediktorer for Long-COVID.

Symptomer i fokus: Kliniske, virologiske og serologiske symptomer

Patientpopulation: 146 patienter (40% kvinder, median alder 64) fra universitetshospital i Spanien.

Fund: 20,6 % af patienterne blev indlagt igen i opfølgningsperioden og 5,5% (n=8) døde. Ved 2 og 6 måneder rapporterede henholdsvis 9,6 % og 7,8 % moderate til svære vedvarende symptomer. Antistof koncentrationen aftog over tid. Prediktorer for højeste selvrapporterede scores (COVID-19 symptom spørgeskema) efter 2 måneder var lavt antistof niveau (S-IgG) (odds ratio 0,80, 95%CI 0,66–0,94) og højere WHO sværhedsgrad score (odds ratio 2,57, 95%CI 1,20–5,86); efter 6 måneder var det lavt antistof niveau (odds ratio 0,89 95%CI 0,79–0,99) og køn (kvinde) (odds ratio 2,41, 95%CI 1,20–4,82).

Kvalitet af studiet: Lille prospektiv kohortestudie

Evidensgrundlaget:

Der er siden sidste evidensgennemgang kommet mere viden om risikoen for at udvikle senfølger af COVID-19, men der er fortsat behov for studier med mere præciseret populationer samt større kohorter med længere opfølgningstid og en kontrolgruppe. Flere studier finder en positiv association mellem antal akutte symptomer og sværhedsgrad af sygdom med risiko for senfølger. Flere studier antyder at kvinder er i højere risiko for at opleve længerevarende symptomer eller senfølger som følger af et COVID-19 forløb. Personer med ko-morbiditet er muligvis også i øget risiko for senfølger. Derudover finder enkelte studier også en positiv association mellem BMI og senfølger. Der er inkonsistente resultater i forhold til om personer med KOL og astma er i øget risiko for senfølger. Højere indledende antistofniveauer er muligvis associeret med COVID-19 senfølger.

Visuelle forstyrrelser

Hixon 2021: Persistent visual dysfunction following posterior reversible encephalopathy syndrome due to COVID-19: Case series and literature review

Studiedesign: Case report og review. Der blev identificerede tre personer med PRES på grund af COVID-19 i forfatterens hospitalssystem. Disse 3 cases blev sammenlignet med cases identificeret gennem en søgning efter publiceret studier. Litteraturen blev foretaget i Pubmed i perioden 1 januar 2020 til 15 marts 2021.

Formål: At belyse vedvarende neuro-oftalmologiske forstyrrelse, der forekommer efter posterior reversibel encefalopati syndrom (PRES) på grund af COVID-19.

Symptomer i fokus: Visuelle forstyrrelser

Inkluderede studier: 35 cases

Fund: Alle tre patienter var indlagt på hospitalet med alvorlig COVID-19 og udviklede ændret mental status med nye anfald, der førte til anerkendelse af PRES gennem diagnostisk billeddannelse. Under recovery havde to patienter vedvarende synsforstyrrelser, herunder synsfeltforstyrrelser. En patient oplevede også hallucinatorisk palinopsia og visuelle hallucinationer. Litteratursøgning identificerede 32 andre tilfælde af PRES i forbindelse med COVID-19. Synsforstyrrelser blev beskrevet i 14 tilfælde (40%), med kun syv tilfælde (50%) rapporterer fuld recovery ved offentliggørelse af fundene.

Kvalitet: Reviewet er baseret på 35 cases. Det er uklart og litteraturen er screenet af to personer.

Reumatologiske lidelser

Ahmed 2021: COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations

Studiedesign: Oversigtsartikel

Der er foretaget en søgning i MEDLINE og Scopus.

Formål: At gennemgå og diskutere den seneste viden vedrørende de patofysiologiske mekanismer i COVID-19, der kan føre til reumatiske manifestationer og foreslå strategier til forebyggelse reumatiske sygdomme på lang sigt.

Symptomer i fokus: Reumatiske manifestationer

Inkluderede studier: Uklart

Fund: Oversigtsartiklen beskriver at forskellige autoimmune og reumatologiske sygdomme har været rapporteret blandt COVID-19 overlevende. Ydermere at COVID-19 kan føre til opblussen af allerede eksisterende reumatologisk sygdom.

Kvalitet: Det er søgt i to databaser. Det er ikke tydeligt om de har været mindst to til at udvælge studierne samt hvor mange studier der er inkluderet.

Indsatser til behandling/håndtering af senfølger

Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR) 2021 Care Models for Long COVID : A Rapid Systematic Review SPOR Evidence Alliance, COVID-END Network: https://sporevidencealliance.ca/wp-content/uploads/2021/06/Care-Models-for-Long-COVID_Full-Report_2021.06.18.pdf

Fokus: Identificering af care models/behandlingsmodeller til personer med senfølger af COVID-19.
Studiedesign: Systematisk review, udarbejdet af SPOR Evidence Alliance. Der er den 27. maj 2021 foretaget en systematisk søgning i MEDLINE, Embase, Web of Science, COVID-END, L-OVE, CDRS og WHO Ovid. Udvælgelsen af litteratur på titel, resumé og fuldtekst niveau er foretaget af to uafhængige reviewere.

Fund: Reviewet inkluderer 12 studier som omhandler care models/behandlingsmodeller til senfølger af COVID-19. Af disse 12 er der syv deskriptive studier, to oversigtsartikler, et tværsnitsstudie, et kvalitativt studie og et studie som er en evaluering af senfølgeklinikker. Halvdelen af studierne er fra Storbritannien, 3 studier er fra USA og Spanien, Tyskland og Italien bidrager hver med 1 studie. Alle studier med undtagelse af ét omhandler voksne (+18 år). Et enkelt studie inddrager desuden børn. (se tabel 1 i kilde for oversigt over karakteristika i de inkluderede studier)

Behandlingsmodellerne var primært designet til tidligere indlagte COVID 19 patienter. Omkring halvdelen af modellerne var også designet til ikke-indlagte personer med senfølger.

Ni ud af de 12 care models/behandlingsmodeller omfattede primær pleje, 8 omhandlede specialiserede klinikker og alle omfattede tilbud om rehabilitering. I alt blev der forslået 30 forskellige sundhedsprofessioner og medicinske specialer til håndtering af senfølger af COVID-19.

Der blev identificeret 22 forskellige principper for behandlingsmodellen. De fem vigtigste principper for behandlingsmodellen var: multidisciplinære teams (92 %), integrering (67 %) og koordinering af pleje (58%), evidensbaseret pleje (58 %) og self-management (58 %).

De fem vigtigste komponenter i modellen var: standardiseret symptomvurdering (92 %), henvisningsprogrammer (83 %), opfølgingsprogrammer (83 %), tele-medicin (83 %) og hjemmebaseret indsats (58 %).

De 10 mest inkluderede professioner i care-modellen var: lungemedicinere (100 %), kardiologer (92 %), psykiatere og psykologer (83 %), fysioterapeuter (83 %), ergoterapeuter (75 %), socialrådgivere (75 %), neurologer (75 %), praktiserende læger (58 %), diætister (58 %) og talepædagoger (50 %).

National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce 2021: Care of people with post-acute COVID-19: version 3: [FLOWCHART-11-CARE-OF-PEOPLE-WITH-POST-ACUTE-COVID19-V3.0.pdf \(covid19evidence.net.au\)](https://www.covid19evidence.net.au/flowchart-11-care-of-people-with-post-acute-covid19-v3.0.pdf)

Fokus: Vurdering og håndtering af senfølger fra COVID-19

Studiedesign: Anbefaling, udarbejdet af National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, Australien. Det er en såkaldt "living recommendation", hvilket betyder at anbefalingen løbende opdateres når der foreligger ny relevant evidens. Alle anbefalingerne er "Practice Points" (PP) og bygger derfor ikke på evidens.

Fund: Anbefalingen beskriver vurdering og håndtering af senfølger. Den er god praksis at vurdering og håndtering af senfølger foregår i multidisciplinært samarbejde. Afhængigt af hvad der er muligt, kan dette foregå via rehabiliteringsprogrammer eller i senfølgeklinikker. Brug af telemedicin kan overvejes.

Vurdering:

- Vær opmærksom på "røde flag"
- Bekræft at personen har været smittet med COVID-19.

- Undersøg nuværende symptomer og spørg ind til bekymringer, funktionsniveau og hvad deres behov er.
- Vurder om de aktuelle symptomer sandsynligvis er relateret til COVID-19.
- Vurdere, om symptomerne kan være relateret til eller forværres af ko-morbiditet.

Håndtering (PP anbefalinger):

- Hvis der er "røde flag" arranger vurdering på hospitalet.
- På nuværende tidspunkt er der ikke evidens vedrørende intervention til håndtering af senfølger. Anvend derfor kliniske retningslinjer ud fra symptombillede.
- Begynd, efter behov, rehabilitering allerede under det akutte sygdomsforløb.
- Udarbejd en plan med den enkelte patient med udgangspunkt i symptomer, risikofaktorer og andre eventuelle problemer.
- Overvej at bruge en sygdomsplaner fra andre områder så som kroniske syge, mental sundhed eller andre plejeplaner for at lette adgangen til tværfaglig pleje.
- Brug lokale og regionale protokoller eller sundhedsveje til at bestemme optimale henvisningsveje.
- Overvej implikationerne og støtten, der kræves for at patienten kan vende tilbage til arbejde eller uddannelse.

D'Amico 2021: Risk of sarcopenia and prevention of disability in post COVID 19 elderly patients

Studiedesign: Abstract over effektstudie

Formål: At undersøge effekten af medicinsk behandling i kombination med ergoterapi i forhold til dagligdagsaktivitet, fysisk formåen og sarkopeni blandt ældre som har været syge med COVID-19.

Symptomer i fokus: ADL og IADL

Patientpopulation: Ældre (gns. Alder 82, SD 6) med tidligere COVID-19 sygdom

Fund: Kombinationen af medicinsk behandling og ergoterapi hos post-COVID-19 ældre viste en forbedring i både ADL og IADL. Den øgede fysisk evne blev forbundet med den reducerede risiko for sarkopeni.

Kvalitet: Kun abstract, usikkerhed om størrelsen af studiet.

Ars et al. 2020: Therapeutic exercise in adult post-COVID-19 patients in postacute care

Studiedesign: Abstract, Kohortestudie

Formål: At beskrive en multi-komponent terapeutisk trænings intervention til post- COVID-19 rehabilitering. 30 minutters træning 7 gange om ugen.

Symptomer i fokus: Fysisk ydeevne

Patientpopulation: Patienter med post-COVID-19 tilknyttet post akutpleje. Sammenligner tidligere intensiv indlagte med ikke-intensiv indlagte.

Fund: Studiet inkluderer 33 patienter med en gennemsnitsalder på 66.2 år (SD 12.8 år), hvoraf 57.6 % er kvinder, 90% havde lungebetændelse og 6% var indlagt på intensiv afdeling. Studiet konkluderede at voksne som har overlevet COVID-19 infektion og har modtaget en multi-komponent terapeutisk træningsintervention ser ud til at forbedre deres fysiske ydeevne, på trods af indlæggelse på ICU. Forbedringen blandt ICU indlagte kan skyldes at patienterne var yngre og havde et bedre funktionelt og klinisk status før de blev syge med COVID-19.

Kvalitet: Abstract, lille kohortestudie med 33 deltagere.

Puchner et al. 2021: Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study

Studiedesign: Kohortestudie

Formål: Formålet var at undersøge dysfunktionerne og resultatet af COVID-19-overlevende efter tidlig post akut rehabilitering

Symptomer i fokus: Post akutte senfølger

Patientpopulation: 23 personer som er blevet udskrevet fra hospitalet efter alvorligt eller kritisk COVID-19 forløb og som gennemgik et individuelt multidisciplinær rehabiliteringsprogram.

Fund: Multidisciplinær rehabiliteringsprogram medførte signifikant forbedring i lungefunktion (forced vital capacity, forced expiratory volume in one second, total lung capacity, diffusion capacity for carbon monoxide). Forbedring i fysisk kapacitet (increase of six-minute walking distance by 176 meters). Modsat oplevede 83% fortsat begrænset diffusionskapacitet og neurologiske symptomer, herunder perifer neuropati efter endt rehabilitering

Kvalitet: Lille kohortestudie, ingen sammenligningsgruppe

Gloeckl et al. 2021: Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study

Studiedesign: Prospektivt kohortestudie

Formål: At undersøge effekten, feasibility og sikkerheden ved et 3 ugers lungerehabilitering blandt COVID-19 patienter, samt at sammenligne patienter med milde/moderate og alvorlige/kritiske sygdomsforløb.

Symptomer i fokus: Lungefunktion, livskvalitet, ydeevne

Patientpopulation: Patienter i den post akutte fase af et mildt til kritisk COVID-19 sygdomsforløb.

Fund: Der indgik 50 patienter, herunder 24 med mildt/moderat forløb og 26 med alvorligt/kritisk forløb. Ved udskrivelse oplevede begge subgrupper forbedring i 6MWD (mild/moderate: +48 m, 35–113 m; alvorligt/kritisk: +124 m, 75–145 m; begge med en p-værdi < 0.001). FVC (mild/moderate: +7.7%, 1.0–17.8%, p=0.002; alvorligt/kritisk: +11.3%, 1.0–16.9%, p<0.001). Livskvalitet: SF-36 mental component (mild/moderate: +5.6 points, 1.4–9.2 points, p=0.071 alvorligt/kritisk: +14.4 points, -0.6–24.5, p<0.001). Der blev ikke fundet nogen alvorlige bivirkninger.

Kvalitet: Mindre kohortestudie, ingen kontrolgruppe

Srinivasan et al. 2021: Efficacy of pursed lip breathing with bhastrika pranayama vs incentive spirometry in rehabilitating post Covid 19 follow up-a randomized control study

Formål: Undersøge effekten af kombinerede respirationsteknikker til at forbedre pulmonal ventilation

Design: De beskriver at studiet er randomiseret, men det ligner mere at de ad hoc har forsøgt at fordele folk, så køn og alder var ligeligt fordelt i 2 grupper

Intervention: 3 x ugtl pursed lip breathing og lignende respirationsøvelser beskrevet som "BHASTRIKA PRANAYAMA" i 6 uger i alt

Kontrolgruppe: 3 x ugtl incentive spirometry

Symptomer i fokus: FVC & FEV1 parameters in PFT

Patientpopulation: I alt 48 personer i alderen 18-60 år med post-COVID-19.

Fund: Begge grupper forbedrer sig på alle parametre. De rapporterer desuden at Post FEV1 er markant bedre i interventionsgruppen end i kontrolgruppen med en pæn effekt og en P-værdi på 0.0001. Hvilket virker af meget med kun 48 deltagere.

Kvalitet af studiet: Tvivlsomt om det er randomiseret. Lille studie. Lidt tvivlsomme resultater. Indisk studie med indiske resp. teknikker. Testere blindede.

Abdelalim et. al 2021: Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial

Studie: Randomiserede studie

Formål: Undersøger effekten af corticosteroid næsespray som add on til lugttræning

Intervention: Mometasonfuroat næsespray i en passende dosis på 2 pust (100 µg) én gang dagligt i hvert næsebor i 3 uger samt lugttræning. Opfølgning ved interventionsafslutning.

Kontrolgruppe: Lugttræning

Design: Et prospektivt, randomiseret, kontrolleret studie

Symptomer i fokus: Lugtesans scoret på VAS

Patientpopulation: 100 patienter med post COVID-19 anosmia. 18 til 61 år, median alder 29.0 år. 70% havde mildt COVID-19 forløb, 24 % moderat forløb og 6 % et alvorligt COVID-19 forløb.

Fund: Begge grupper forbedrede deres lugtesans statistisk og klinisk Signifikant fra median 2-10 i begge grupper. Ingen gruppeforskel hvorfor corticosteroid ikke ser ud til at have en bedre effekt end lugtetræning.

Kvalitet af studiet: Randomiseret studie. Ser velopbygget ud. Ved ikke om VAS er valid. Det ser ud til at næsten alle er 100 % recovered ved 3 uger.

Heald et al. 2021: Reducing fatigue-related symptoms in Long COVID-19: finding an intervention that works

Formål: At undersøge effekten af manuelle teknikker til reduktion af fatigue

Design: case series

Intervention: Effleurage og selvbehandling med manuelle teknikker samt cool gel pakker på cervikalcolumna som lymfedrænage og nedsættelse af inflammation. Behandling hos egen læge 1 gang ugentligt. I gennemsnit 9.5 gange.

Symptomer i fokus: Fatigue

Patientpopulation: 20 Post COVID-19 patienter med senfølger på ca. 20. uge. Gennemsnitsalder for mænd 41.8 år med range på 29.1-53.1 år og gennemsnitsalder for kvinder: 39.3 år med range: 28.3-50.4 år.

Fund: Fald (bedring i fatigue) på -45% hos mændene og -52% hos kvinderne.

Kvalitet af studiet: Case series. I øvrigt uklart, da der kun er et abstract

Daynes et al. 2021: Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study

Formål: Undersøge effekten af en rehabiliteringsintervention på COVID-19 senfølger

Design: Kohortestudie. Patienterne er løbende inkluderet i intervention. Ingen kontrolgruppe

Intervention: 6 ugers intervention (2 x ugtl.). Aerob træning (gang/løbebånd), styrketræning af øvre og nedre lemmer og uddannelsesmæssige diskussioner med uddelinger fra webstedet www.yourcovidrecovery.nhs.uk. Uddannelsessessioner inkluderede: åndenød, hoste, træthed, frygt og angst, hukommelse og koncentration, smagssans og lugtesans, kost, komme i gang igen, søvn, håndtering af daglige aktiviteter og tilbagevending til arbejde.

Symptomer i fokus: Dyspnø, fatigue, kognitive dysfunktioner, angst/depression.

Patientpopulation: 32 patienter 52% mænd. (87% havde været indlagt, 16% på intensiv). Gennemsnitsalder 58 år.

Fund: Klinisk og statistisk signifikante forbedringer på alle parametre

Kvalitet af studiet: Ingen randomisering eller kontrol/matchet gruppe. Omfattende intervention. Lille studie.

Curci et al. 2021: Functional outcome after inpatient rehabilitation in post-intensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study

Formål: Undersøge effekten af en fysisk intervention under indlæggelse.

Design: Retrospektiv kohorte

Intervention: 2x30 minutters omfattende fysisk rehabilitering ved udskrivelse fra ICU til rehabiliteringsafsnit. Patienterne var i gennemsnit indlagt på rehabiliteringsafsnit i 31 dage.

Symptomer i fokus: Dyspnø, fatigue, kondition (6 min. walk)

Patientpopulation: 41 post akutte COVID-19 patienter nyligt udskrevne fra intensivafsnit med stadig indlagte. Mean alder 72 år

Fund: Der sås forbedring på alle outcomes. Der sås en sammenhæng mellem funktionsniveau ved baseline og den tid patienterne var indlagt på rehabiliteringsafsnit, men ingen sammenhæng mellem indlæggelsestid på rehabiliteringsafsnit og outcomes ved end of treatment.

Kvalitet af studiet: Fokuserer ikke som sådan på senfølger, men interventionen synes at have effekt på nogle symptomer som meget vel kunne være blevet senfølger (dyspnø og fatigue især). Retrospektiv kohorte uden kontrolgruppe. Følger STROBE guidelines.

Evidensgrundlaget: Der er begrænset viden om interventioner til behandling af senfølger. Den beskrevne evidens baseres på små kohorte studier, case-serier samt enkelte randomiserede studier. Viden fra disse studier indikerer at rehabilitering muligvis forbedrer nogle symptomer efter COVID-19 forløb. Grundet variation i population, intervention og sammenligning samt manglende forskning er der stor uvished om effekten af behandling af senfølger.

Litteraturlisten

1. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. *Am J Otolaryngol* 2021;42(2):102884.
2. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol* 2021;40(7):2611-2619.
3. Amdal CD, Pe M, Falk RS, Piccinin C, Bottomley A, Arraras JI, et al. Health-related quality of life issues, including symptoms, in patients with active COVID-19 or post COVID-19; a systematic literature review. *Qual Life Res* 2021:1-15.
4. Ars J, Udina C, Morandi A, De Bergua J, Molins M, Molins MT, et al. Therapeutic exercise in adult post-COVID-19 patients in postacute care. *Eur Geriatr Med* 2020;11:S112.
5. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 2021;372:n693.
6. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson CJ, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021:2021.04.30.21256413.
7. Bari A, Ch A, Hareem S, Bano I, Rashid J, Sadiq M. Association of Blood Groups with the Severity and Outcome of COVID-19 Infection in Children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;30(1):S57-S59.
8. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, Manchaiah V. The Impact of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus: A Systematic Review. *J Clin Med* 2021;10(13):2763. doi: 10.3390/jcm10132763.
9. Blankenburg J, Wekenborg MK, Reichert Jö, Kirsten C, Kahre E, Haag L, et al. Mental health of Adolescents in the Pandemic: Long-COVID19 or Long-Pandemic Syndrome? *medRxiv* 2021:2021.05.11.21257037.
10. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021;11(1):13153-021-92045-x.
11. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA, Zhou F, Linchausen DW, Hansen B, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med* 2021.
12. Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J, Alberto VM, Capriotti V, Andrea D'Alessandro, et al. Long COVID In Adults at 12 Months After Mild-to-Moderate SARS-CoV-2 Infection. 2021.
13. Bottino I, Patria MF, Milani GP, Agostoni C, Marchisio P, Lelii M, et al. Can Asymptomatic or Non-Severe SARS-CoV-2 Infection Cause Medium-Term Pulmonary Sequelae in Children? *Front Pediatr* 2021;9:621019.
14. Broad J, Forman J, Brighthouse J, Sobande A, McIntosh A, Watterson C, et al. Post-COVID-19 paediatric inflammatory multisystem syndrome: association of ethnicity, key worker and socioeconomic status with risk and severity. *Arch Dis Child* 2021.
15. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* 2021;110(7):2208-2211.
16. Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini A, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract* 2021:e14357.
17. Cao S, Din H, Warren C, Fitzpatrick J, Chinthrajah S, Hernandez-Boussard T, et al. Understanding the impact of the COVID-19 pandemic on physical and mental health. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147(2):AB115.
18. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Uribe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis* 2021;18:14799731211002240.
19. Clarke SA, Phylactou M, Patel B, Mills EG, Muzi B, Izzi-Engbeaya C, et al. Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
20. Clemente V, Tripiciano C, Moras P, Deriu D, Di Giuseppe M, Piscitelli AL, et al. Post-discharge telephonic follow-up of pediatric patients affected by SARS-CoV2 infection in a single Italian pediatric COVID center: a safe and feasible way to monitor children after hospitalization. *Ital J Pediatr* 2021;47(1):119-021-01065-w.
21. Crisafulli E, Gabbiani D, Magnani G, Dorelli G, Busti F, Sartori G, et al. Residual Lung Function Impairment Is Associated with Hyperventilation in Patients Recovered from Hospitalised COVID-19: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med* 2021;10(5).

22. Curci C, Negrini F, Ferrillo M, Bergonzi R, Bonacci E, Camozzi DM, et al. Functional outcome after inpatient rehabilitation in post-intensive care unit COVID-19 patients: findings and clinical implications from a real-practice retrospective study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021.
23. D'Amico F, Rossella D. Risk of sarcopenia and prevention of disability in post COVID 19 elderly patients. *Bone Rep* 2021;14:100951.
24. Daynes E, Gerlis C, Chaplin E, Gardiner N, Singh SJ. Early experiences of rehabilitation for individuals post-COVID to improve fatigue, breathlessness exercise capacity and cognition - A cohort study. *Chron respir dis* 2021;18:14799731211015691.
25. Del Brutto O,H., Wu S, Mera RM, Costa AF, Recalde BY, Issa NP. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol* 2021.
26. Domingo FR, Waddell LA, Cheung AM, Cooper CL, Belcourt VJ, Zuckermann AME, et al. Prevalence of long-term effects in individuals diagnosed with COVID-19: a living systematic review. *medRxiv* 2021:2021.06.03.21258317.
27. Dyal J, Schwartz AD, Oster M, Mahle W. Cardiac screening after covid-19 infection in children: is electrocardiogram warranted? *J Am Coll Cardiol* 2021;77(18):3184.
28. Eggert LE, He Z, Collins W, Lee AS, Dhondalay G, Jiang SY, et al. Asthma phenotypes, associated comorbidities, and long-term symptoms in COVID-19. *Allergy* 2021.
29. Fernández-de-Las-Peñas C, Guijarro C, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, Torres-Macho J. Prevalence of Post-COVID-19 Cough One Year After SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *Lung* 2021;199(3):249-253.
30. Fiscaro F, Di Napoli M, Liberto A, Fanella M, Di Stasio F, Pennisi M, et al. Neurological Sequelae in Patients with COVID-19: A Histopathological Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(4):1415. doi: 10.3390/ijerph18041415.
31. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci* 2021;426:117486.
32. Gerhards C, Thiaucourt M, Kittel M, Becker C, Ast V, Hetjens M, et al. Longitudinal assessment of anti-SARS-CoV-2 antibody dynamics and clinical features following convalescence from a COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2021;107:221-227.
33. Gianella P, Rigamonti E, Marando M, Tamburello A, Grazioli Gauthier L, Argentieri G, et al. Clinical, radiological and functional outcomes in patients with SARS-CoV-2 pneumonia: a prospective observational study. *BMC PULM MED* 2021;21(1):1-7.
34. Gloeckl R, Leitl D, Jarosch I, Schneeberger T, Nell C, Stenzel N, et al. Benefits of pulmonary rehabilitation in COVID-19: a prospective observational cohort study. *ERJ open res* 2021;7(2).
35. Goel N, Goyal N, Kumar R. Clinico-radiological evaluation of post COVID-19 at a tertiary pulmonary care centre in Delhi, India. *Monaldi Arch Chest Dis* 2021.
36. Gramaglia C, Gambaro E, Bellan M, Balbo PE, Baricich A, Sainaghi PP, et al. Mid-term Psychiatric Outcomes of Patients Recovered From COVID-19 From an Italian Cohort of Hospitalized Patients. *Front Psychiatry* 2021;12:667385.
37. Grist JT, Chen M, Collier GJ, Raman B, AbuEid G, McIntyre A, et al. Hyperpolarized 129Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Participants 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *Radiology* 2021:210033.
38. Heald, Adrian, Riste, Lisa, Walther, Andreas, Stedman, Mike, Mukherjee, Annice, Perrin, Ray. Reducing fatigue-related symptoms in Long COVID-19: finding an intervention that works. *BJPsych Open* 2021;7:S254-S255.
39. Hewitt KC, Marra DE, Block C, Cysique LA, Drane DL, Haddad MM, et al. Central Nervous System Manifestations of COVID-19: A Critical Review and Proposed Research Agenda. *J Int Neuropsychol Soc* 2021:1-15.
40. Hixon AM, Thaker AA, Pelak VS. Persistent visual dysfunction following posterior reversible encephalopathy syndrome due to COVID-19: Case series and literature review. *Eur J Neurol* 2021.
41. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2021;36:100899.
42. Javier Garcia-Abellan, Padilla S, Marta Fernandez-Gonzalez, Jose AG, Agullo V, Andreo M, et al. Long-term clinical, virological and immunological outcomes in patients hospitalized for COVID-19: antibody response predicts long COVID. 2021 03.
43. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology* 2021:1-6.

44. Knoke L, Schlegtendal A, Maier C, Eitner L, Lücke T, Brinkmann F. More complaints than findings - Long-term pulmonary function in children and adolescents after COVID-19. medRxiv 2021:2021.06.22.21259273.
45. Leftin Dobkin SC. Respiratory Findings in Children Post-COVID-19 Infection. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2021;203:A3404-A3404.
46. Liu D, Baumeister RF, Zhou Y. Mental health outcomes of coronavirus infection survivors: A rapid meta-analysis. J Psychiatr Res 2021;137:542-553.
47. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2021.
48. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. Acta Paediatr 2021;110(3):914-921.
49. Makaronidis J, Firman C, Magee CG, Mok J, Balogun N, Lechner M, et al. Distorted chemosensory perception and female sex associate with persistent smell and/or taste loss in people with SARS-CoV-2 antibodies: a community based cohort study investigating clinical course and resolution of acute smell and/or taste loss in people with and without SARS-CoV-2 antibodies in London, UK. BMC Infect Dis 2021;21(1):221.
50. Malaty M, Kayes T, Amarasekera AT, Kodsi M, MacIntyre CR, Tan TC. Incidence and treatment of arrhythmias secondary to coronavirus infection in humans: A systematic review. Eur J Clin Invest 2021;51(2):e13428.
51. Malik J, Zaidi SMJ, Iqbal R, Khan K, Ali M, Rana AS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. medRxiv 2021:2021.05.09.21256911.
52. Mattioli F, Stampatori C, Righetti F, Sala E, Tomasi C, De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. J Neurol 2021:1-7.
53. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. Brain Behav Immun 2020;89:594-600.
54. Mei Q, Wang F, Yang Y, Hu G, Guo S, Zhang Q, et al. Health Issues and Immunological Assessment Related to Wuhan's COVID-19 Survivors: A Multicenter Follow-Up Study. Front Med (Lausanne) 2021;8:617689.
55. Michelen M, Cheng V, Manoharan L, Elkheir N, Dagens D, Hastie C, et al. Characterising long term Covid-19: a living systematic review. medRxiv 2021:2020.12.08.20246025.
56. Molteni E, Sudre CH, Canas LS, Bhopal SS, Hughes RC, Antonelli M, et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2. Lancet Child Adolesc Health 2021.
57. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. JAMA Netw Open 2021;4(5):e2111417.
58. National COVID-19 Clinical ET. Care of people with post-acute COVID-19 : version 3. : National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce, 2021.
59. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG 188). London : National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020 (NICE Guideline NG188).
60. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlünssen V, Bonde JP, Kaspersen KA, Biering K, et al. Day-by-day symptoms following positive and negative PCR tests for SARS-CoV-2 in non-hospitalized healthcare workers: A 90-day follow-up study. Int J Infect Dis 2021;108:382-390.
61. Oh TK, Park HY, Song I. Risk of psychological sequelae among coronavirus disease-2019 survivors: A nationwide cohort study in South Korea. Depression and Anxiety 2021;38(2):247-254.
62. Osmanov IM, Spiridonova E, Bobkova P, Gamirova A, Shikhaleva A, Andreeva M, et al. Risk factors for long covid in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: A prospective cohort study. Eur Respir J 2021.
63. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, Pizzini A, Sonnweber B, Woll E, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. Eur J Phys Rehabil Med 2021;57(2):189-198.
64. Pujari S, Gaikwad S, Chitalikar A, Dabhade D, Joshi K, Bele V. Long-coronavirus disease among people living with HIV in western India: An observational study. Immun Inflamm Dis 2021.
65. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Monaldi Hospital Cardiovascular Infection, Study Group. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. Clin Microbiol Infect 2021.

66. Rao S, Benzouak T, Gunpat S, Burns RJ, Tahir TA, Jolles S, et al. Fatigue symptoms associated with COVID-19 in convalescent or recovered COVID-19 patients; a systematic review and meta-analysis. medRxiv 2021:2021.04.23.21256006.
67. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. BMC Med 2021;19(1):129-021-02003-7.
68. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. Front Med (Lausanne) 2021;8:653516.
69. Sanil Y, Misra A, Safa R, Blake JM, Eddine AC, Balakrishnan P, et al. Echocardiographic Indicators Associated with Adverse Clinical Course and Cardiac Sequelae in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with Coronavirus Disease 2019. J Am Soc Echocardiogr 2021;34(8):862-876.
70. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amiri-Arimi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. J Psychosom Res 2021;147:110525.
71. Sigfrid L, Drake TM, Pauley E, Jesudason EC, Olliaro P, Lim WS, et al. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. Lancet Reg Health Eur 2021:100186.
72. So M, Kabata H, Fukunaga K, Takagi H, Kuno T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med 2021;21(1):97-021-01463-0.
73. Srinivasan V, Alagesan J, Suganthirababu P, Jenifer Augustina S, Anitha A, Kandakurti PK, et al. Efficacy of pursed lip breathing with bhasrika pranayama vs incentive spirometry in rehabilitating post Covid 19 follow up-a randomized control study. Turkish J Physio Rehab 2021;32(3):402-407.
74. Strategy for Patient-Oriented Research (SPOR), Décary S, Dugas M, Stefan T, Langlois Lé, Skidmore B, et al. Care Models for Long COVID : A Rapid Systematic Review. : SPOR Evidence Alliance, COVID-END Network, 2021.
75. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: what are the findings in mid-term follow-up? EMERG RADIOL 2020;27(6):711-719.
76. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry 2021;8(5):416-427.
77. Tarsitani L, Vassalini P, Koukopoulos A, Borrazzo C, Alessi F, Di Nicolantonio C, et al. Post-traumatic Stress Disorder Among COVID-19 Survivors at 3-Month Follow-up After Hospital Discharge. J Gen Intern Med 2021;36(6):1702-1707.
78. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. medRxiv 2021:2021.06.24.21259277.
79. Vanderlind WM, Rabinovitz BB, Miao IY, Oberlin LE, Bueno-Castellano C, Fridman C, et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. Curr Opin Psychiatry 2021;34(4):420-433.
80. Voruz P, Allali G, Benzakour L, Nuber-Champier A, Thomasson M, Jacot I, et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. medRxiv 2021:2021.02.24.21252329.
81. Wildwing T, Holt N. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services. Ther Adv Chronic Dis 2021;12:2040622320976979.
82. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdiu D, Scaff C, et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. Travel Med Infect Dis 2021;40:101995.
83. Writing Committee for the COMEBAC, Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. JAMA 2021;325(15):1525-1534.
84. Xie Q, Liu XB, Xu YM, Zhong BL. Understanding the psychiatric symptoms of COVID-19: a meta-analysis of studies assessing psychiatric symptoms in Chinese patients with and survivors of COVID-19 and SARS by using the Symptom Checklist-90-Revised. Transl Psychiatry 2021;11(1):290-021-01416-5.
85. Yuan Y, Liu Z, Zhao Y, Zhang Q, Zhang L, Cheung T, et al. Prevalence of Post-traumatic Stress Symptoms and Its Associations With Quality of Life, Demographic and Clinical Characteristics in COVID-19 Survivors During the Post-COVID-19 Era. Front Psychiatry 2021;12:665507.

86. Yusuf F, Fahrani M, Mamada SS, Frediansyah A, Abubakar A, Maghfirah D, et al. Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2021;10:301.
87. Zhang C, Huang L, Tang X, Zhang Y, Zhou X. Pulmonary sequelae of pediatric patients after discharge for COVID-19: An observational study. *Pediatr Pulmonol* 2021;56(5):1266-1269.

Bilag 1
Flowchart

