

SBU BEREDER • RAPPORT 319/2020

Långvariga symtom vid covid-19

Publicerad på SBU:s webbplats 2020-12-01.



Långvariga symtom vid covid-19

Innehållsförteckning

Sammanfattning.....	2
1. Inledning.....	4
2. Bakgrund	5
3. Metod.....	6
3.1 Fråga 1 och 2 – Långvariga symtom, behandling och rehabilitering	6
3.2 Fråga 3 – Pågående studier.....	8
3.3 Identifiering av viktiga forskningsfrågor.....	9
3.4 Granskning av manus	10
4. Urval av studier	11
5. Resultat – Rapporterade långvariga symtom.....	12
5.1 Förekomst av långvariga symtom	14
6. Resultat – Behandling och rehabilitering vid långvariga symtom.....	17
7. Resultat – Pågående studier.....	18
7.1 Långvariga symtom och förekomst.....	19
7.2 Behandling av långvariga symtom	21
7.3 Svenska pågående studier.....	21
8. Preliminära resultat - Identifiering av viktiga forskningsfrågor enligt berörda parter.....	23
9. Diskussion	29
10. Medverkande	32
11. Referenser.....	33
Bilagor 1 – 6	

Sammanfattning

SBU har fått regeringens uppdrag att utvärdera det vetenskapliga stödet avseende vård, behandling och rehabilitering av patienter med långvariga symtom av sjukdomen covid-19 (S2020/06019/FS (delvis)). Tre frågor formulerades: vilka långvariga (>6 veckor) symtom förekommer hos personer med bekräftad¹ covid-19-infektion och hur vanliga är dessa; vilka behandlings- och rehabiliteringsinsatser är effektiva för långvariga symtom; vilka pågående eller opublicerade studier finns?

En sammanställning har gjorts av den internationella vetenskapliga litteraturen, samråd har skett med Socialstyrelsen, utdrag från etikansökningar har erhållits från Vetenskapsrådet och en enkätundersökning har genomförts.

Litteratursökning, relevansbedömning och granskning av risk för systematiska fel (bias) av enskilda studier har genomförts. Över 8 000 artikelsammanfattningar har granskats, varav flertalet exkluderats av relevansskäl. Av de drygt 500 artiklar som lästs i fulltext granskades 57 relevanta artiklar avseende risk för systematiska fel. Av dessa bedömdes 26 ha en låg eller måttlig risk för systematiska fel och redovisas därför här. Det finns även relevanta förhandspublicerade artiklar (pre-print) som inte fackgranskats av tidskrifterna (peer review), men dessa ingår inte i resultatet.

De upplevda symtom som rapporterats har främst varit trötthet, andfåddhet, hosta, hjärtklappning och försämrat luktsinne. Men även bröstsmärtor, muskel- och ledvärk, viktnedgång, mag-tarmbesvär, hudförändringar, en försämrad livskvalitet samt en allmänt försämrad fysisk respektive psykisk hälsa har redovisats. Kliniska mått som rapporterats har varit försämrad lungfunktion och förändringar i lungor, hjärt- och kärlpåverkan som hjärtmuskelinflammation, förändringar i hjärnan samt försämrat lukt- och smaksinne. Eftersom sjukdomen är ny kan det inte uteslutas att det förekommer andra långvariga symtom som ännu inte har rapporterats i vetenskapliga artiklar.

Hur vanliga långvariga symtom varit i de inkluderade studierna redovisas i Tabell 5.2 och 5.3. Förekomsten av ett och samma symtom varierar mellan olika studier, bland annat beroende på hur de olika symtomen har mätts och om studierna har avsett patienter i öppen eller sluten vård. Ingen uppskattning av förekomst i Sverige har kunnat göras från registerdata.

Ingen artikel om behandling av långvariga symtom och endast en artikel om rehabilitering (respiratorisk rehabilitering bland äldre) har kunnat identifieras, vilket inte är oväntat med tanke på att sjukdomen är ny.

Enstaka studier har redovisat resultat per kön och åldersgrupp, men dessa studier är för få och för olika för att kunna ge en samlad bild om eventuella skillnader i långvariga symtom. Ingen studie har redovisat resultat för personer med tidigare funktionsnedsättning.

SBU har fram till 9 november 2020 identifierat knappt 400 pågående studier som kan ge information om symtombild samt förekomst av långvariga symtom efter covid-19. Av dessa var ett 60-tal behandlingsstudier. Majoriteten av de pågående studierna rör personer som vårdats på sjukhus. Det finns därför behov av ytterligare behandlingsstudier av personer som vårdats hemma eller i öppenvård

¹ I litteraturen angavs diagnoskriterier enligt WHO:s definition eller lokala/regionala riktlinjer.

samt av barn. Den vetenskapliga aktiviteten är hög och en senare genomgång av den vetenskapliga litteraturen bör kunna ge svar på fler frågor om långvariga symtom vid covid-19.

SBU har även genomfört en öppen enkät om vilka forskningsfrågor gällande långvariga symtom vid covid-19 som är angelägna, enligt de som berörs. Flertalet svarande var patienter och förslagen handlar om symtom, diagnostik, effekter av behandling, orsaker, immunitet och bemötande. En prioritering kommer att göras om vilka forskningsfrågor som anses vara viktigast. Resultatet planeras att publiceras under våren 2021.

1. Inledning

SBU fick den 16 juli 2020 ett regeringsuppdrag om att utvärdera det vetenskapliga stödet avseende vård, behandling och rehabilitering av patienter med långvariga symtom av sjukdomen covid-19 (S2020/06019/FS (delvis)).

Enligt uppdraget skulle en systematisk översikt göras, inklusive en uppskattning av förekomsten av långvariga symtom som har samband med en genomgången eller pågående covid-19 infektion. Därutöver skulle en redovisning göras av pågående och avslutade, men ännu inte publicerade, studier inom området. Kön, ålder och funktionsvariationer skulle beaktas.

Uppdraget skulle genomföras i samråd med Socialstyrelsen och Vetenskapsrådet. Frågorna har därför tagits fram i nära dialog med Socialstyrelsen, vilket har skett vid digitala möte den 12 och 26 augusti. En dialog har även förts med Vetenskapsrådet om pågående studier inom området. En delrapport [1] har redovisats den 21 augusti, slutrapportering sker med denna rapport, senast 1 december 2020 till Socialdepartementet.

Syftet med uppdraget var att sammanställa kunskapen om de långsiktiga hälsoeffekterna av sjukdomen covid-19, samt om behandling och rehabilitering. I samråd med Socialstyrelsen har tre frågor därför formulerats:

- 1) Om förekomst:
 - a) Vilka långvariga symtom förekommer vid covid-19?
 - b) Hur vanligt förekommande är dessa långvariga symtom?
- 2) Vilka behandlings- och rehabiliteringsinsatser är effektiva för denna patientgrupp?
- 3) Vilka pågående eller opublicerade studier finns om långvariga symtom vid covid-19?

2. Bakgrund

I slutet av 2019 upptäcktes ett nytt coronavirus i Kina, som har fått namnet SARS-CoV-2 (SARS-coronavirus-2). Sjukdomen covid-19 (coronavirus disease 2019) orsakas av detta virus. De flesta personer som insjuknar i covid-19 får lindriga symtom på en luftvägsinfektion och blir friska efter några dagar upp till ett par veckor. Några personer blir allvarligt sjuka och behöver sjukhusvård, där en del fall även behöver långvarig respiratorvård [2, 3]. Globalt har dödligheten uppskattats till 2,7 procent (drygt 1,1 miljoner avlidna bland drygt 43 miljoner bekräftade smittade) av WHO i oktober 2020 [4], medan motsvarande uppskattning för Stockholm har varit 0,6 procent [5]. Via olika typer av webenkäter har personer rapporterat svåra eller diffusa symtom under en längre tid efter insjuknandet [6 – 8].

Som vid andra luftvägsinfektioner kan flera olika symtom förekomma. Några vanliga symtom som har rapporterats vid pågående covid-19 är till exempel: hosta, feber, andningsbesvär, snuva, nästäppa, halsont, huvudvärk, muskel- och ledvärk, men även minskad lukt- och smakförmåga samt illamående och diarré. Även andra följder av covid-19 har rapporterats, som påverkan på njurar, hjärt- och kärlsystemet, mag-tarmkanalen, leverns funktion, neurologiska och endokrina funktioner samt hudförändringar [9].

Kunskapen om eventuella långsiktiga hälsoeffekter av covid-19 är begränsad och forskning har efterlysts [10]. Det saknas även kunskap om hur stor patientgruppen är, inte minst eftersom flera symtom också kan förekomma vid andra sjukdomar och hälsobesvär. Ett annat skäl kan vara att tillgången på tester för pågående infektion har varit begränsad.

En jämförelse kan dock göras med erfarenheterna från sjukdomarna SARS² och MERS³, som också orsakas av coronavirus. I en systematisk översikt [11] med 72 olika studier, där totalt 3 559 sjukhusvårdade patienter (medelålder 12 – 68 år) har följts upp över tid (3 månader – 12 år) efter att ha varit drabbade av SARS eller MERS, framkom att flertalet patienter tillfrisknade utan några psykiatriska eller neuropsykiatriska följder. Men, i några studier rapporterades att vissa patienter drabbades av ångestbesvär (42 av 284 patienter), depression (77 av 517) eller posttraumatisk stress (121 av 402). I några studier redovisades att av 580 SARS-patienter hade 446 (76,9 %) återgått till arbete efter 35 månader (nästan 3 år). En annan systematisk översikt [12] med 28 studier (minst 2 002 patienter) har visat att vanliga följder av SARS och MERS, efter 6 månader eller mer, var försämrad lungfunktion, försämrad fysisk kapacitet (t.ex. vid gångtest) och psykiatriska besvär som depression, ångest och posttraumatisk stress.

² SARS = Severe Acute Respiratory Syndrome

³ MERS = Middle East Respiratory Syndrome

3. Metod

Strukturerade och uttömmande litteratursökningar har gjorts i internationella databaser, inklusive databaser för pågående kliniska studier. Samråd har skett med Socialstyrelsen, utdrag från etikansökningar har erhållits från Vetenskapsrådet och en enkätundersökning har genomförts.

3.1 Fråga 1 och 2 – Långvariga symtom, behandling och rehabilitering

Avgränsningar

Fråga 1 handlar om vilka långvariga symtom som förekommer vid covid-19 och hur vanliga dessa är. Det finns ingen etablerad definition av vad långvariga symtom är. I samråd med den medicinskt sakkunnige på Socialstyrelsen bedömdes att en rimlig avgränsning, utifrån beprövad klinisk erfarenhet, kan vara 6 veckor (42 dagar). Ingen avgränsning gjordes med avseende på vårdform (sluten eller öppen vård), kön eller ålder. Frågan konkretiserades enligt följande PECO⁴:

- P = personer med bekräftad⁵ covid-19 infektion
- E = genomgången eller pågående covid-19 infektion
- C = -
- O = långvariga (≥ 6 veckor = 42 dagar) symtom efter insjuknande och följsjukdomar.

Fråga 2 handlar om vilka behandlings- och rehabiliteringsinsatser som är effektiva för denna patientgrupp. För att studier skulle inkluderas krävdes att behandlingen skulle vara en åtgärd mot symtom som varat minst 42 dagar. Frågan konkretiserades enligt följande PICO⁶:

- P = personer med bekräftad covid-19 infektion och långvariga symtom eller följsjukdomar
- I = behandlings- och rehabiliteringsinsatser mot relevanta symtom eller följsjukdom
- C = ingen behandling eller annan behandling
- O = förändring av symtom, livskvalitet, funktion

Sökning och granskning av litteratur

Litteratursökning, urval och granskning av risk för systematiska fel (bias) har gjorts enligt SBU:s process för systematiska översikter. På grund av den korta projekttiden har arbetet dock anpassats, främst genom att synteser och evidensgradering inte har gjorts.

Litteratursökning

Projektets informationsspecialist utformade och genomförde litteratursökningar i samråd med projektgruppen. Kontakt togs även med projektets sakkunnige för avstämning av sökstrategin. Publicerade studier, pre-print⁷ och pågående studier söktes inom ramen för projektet. Databaser som användes var: Cinahl, Clinical Trials, Cochrane Covid-19 Study Register, Embase, Epistemonikos Covid-19 selection, Medline och PsycInfo. Sista datum för litteratursökning var 2 november 2020.

⁴ PECO är en förkortning för population, exponering, control (jämförelsegrupp) och outcome (utfallsmått)

⁵ I litteraturen angavs diagnoskriterier enligt WHO:s definition eller lokala/regionala riktlinjer.

⁶ PICO är en förkortning för population, intervention, control (jämförelseintervention) och outcome (utfallsmått).

⁷ Pre-print = vetenskaplig text som ännu inte har genomgått fackgranskning, peer review, för publicering i en vetenskaplig tidskrift.

Den 19 november gjordes en sökning i PubMed för att se om de pre-print som identifierats hade publicerats.

Särskild vikt lades vid att utforma sökstrategierna på ett sådant sätt att sökningarna skulle vara uttömmande och förutsättningslösa i syfte att fånga så många relevanta studier som möjligt. Fokus lades på att försöka identifiera studier som på något sätt berör populationen och tidsaspekten i frågeställningarna. Ingen avgränsning gjordes därför av interventionen, det vill säga att alla behandlingar och rehabiliteringar var möjliga.

I sökstrategierna, där så var möjligt, användes söktermer ur databasernas olika ämnesordslister tillsammans med söktermer hämtade ur abstrakt och titlar. Sökningen avgränsades till språken: danska, engelska, norska och svenska. Litteratursökningen presenteras i sin helhet i Bilaga 1.

Bedömning av relevans

Två projektledare vid SBU läste alla artikelsammanfattningar samt fulltextartiklar oberoende av varandra. Relevansbedömningen utgick från det PECO och PICO som definierats. Gallringen av titlar och sammanfattningar gjordes i programmet Rayyan [13], där varje referens kan sorteras enligt bedömningen (inkludera eller exkludera) samt märkas med ord för innehåll. Oenighet löstes genom diskussion mellan de två granskarna och vid behov tillfrågades en tredje sakkunnig bedömare.

Urvalet begränsades till primärstudier, även om redaktörstexter (letter, commentary, editorial eller liknande) inkluderades i de fall empiriskt material redovisades. De artiklar som inte berörde symtom som i snitt varat i 42 dagar eller längre exkluderades. Även fallstudier exkluderades.

Litteratursökningen kompletterades med genomgång av referenslistorna i de artiklar som lästes i fulltext samt med genomgång av förslag på litteratur som inkommit från sakkunniga och andra.

Bedömning av risk för bias⁸

Endast primärstudier inkluderades i detta projekt och därmed har inga systematiska översikter bedömts med avseende på risk för bias. Beskrivande observationsstudier har bedömts med hjälp av en anpassad granskningsmall. Här bedömdes risk för bias avseende förväxlingsfaktorer, urval, felklassificering, mätning av utfall, jäv och etisk prövning (se Bilaga 2). Behandlingsstudier har bedömts med hjälp av en granskningsmall för randomiserade [14] eller icke-randomiserade studier [15]. Bedömningen avsåg risk för bias orsakad av oklar randomisering, avvikelser från planerade interventioner, bortfall, mätning av utfall, rapportering samt jäv eller intressekonflikt.

Två projektledare vid SBU har oberoende av varandra bedömt risken för bias i studierna med stöd av frågorna i granskningsmallarna. Oenighet löstes genom diskussion mellan de två granskarna och vid behov tillfrågades ytterligare en projektledare.

Studier med låg eller måttlig risk för bias beskrivs i text och Tabell. Studier som bedömdes ha hög risk för bias beskrivs inte eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög (se Bilaga 4). Studier som publicerats före vetenskaplig granskning (pre-print) har inte granskats med avseende

⁸ Bias = systematiskt fel. Ett resultatfel i forskningsprocessen som uppstått i en studies upplägg, genomförande, effektbedömning, publikation eller annan hantering av resultaten, och som inte beror på slumpen.

på risk för bias, eftersom innehållet kan komma att ändras. Innehållet (population och utfallsmått) i dessa framgår kort i Tabell 5.1.

3.2 Fråga 3 – Pågående studier

Identifiering av pågående studier

För att identifiera pågående vetenskapliga studier har en systematisk genomgång av olika internationella databaser som för register över pågående studier gjorts. Utöver detta har en avstämning med Vetenskapsrådet gjorts. Vetenskapsrådet har en sammanställning över samtliga svenska studier relaterade till covid-19 som sökt etiskt tillstånd hos Etikprövningsmyndigheten [16]. Detta kompletterades med publicerade protokoll över studier som identifierats i databaser för publicerade studier.

Från de studier som uppfyllde inklusionskriterierna för fråga 1 (se PECO i avsnitt 3.1), extraherades uppgifter om titel, syfte, länk till protokollet, uppföljningstid, antal deltagare, utfall, studiedesign, samt beräknat slutdatum för studien. I vissa fall har syftet inte varit att studera långvariga symtom, men studier har inkluderats när det framstått som möjligt att data om långvariga symtom kan komma att redovisas vid publicering av studien.

Från de studier som uppfyllde inklusionskriterierna för fråga 2 (se PICO i avsnitt 3.1), extraherades uppgifter om titel, population, länk till protokollet och id nummer om sådant fanns), typ av behandling, uppföljningstid, antal deltagare, utfall, studiedesign, samt beräknat slutdatum för studien. I vissa fall var det oklart hur lång tid patienterna hade upplevt symtom av covid-19. Även här har vissa studier inkluderats, trots knapphändig information i studieprotokoll.

Vetenskapsrådet har ett regeringsuppdrag om att följa och publicera information om svenska forskningsstudier på covid-19 [16]. Här ingår att ta fram data från de ansökningar som skickats till Etikprövningsmyndigheten. Detta utdrag ska därför inkludera samtliga svenska forskningsstudier inom covid-19 som kräver ett etiskt godkännande, oavsett vilken finansiering studien har. Då beskrivningarna i flera fall inte är heltäckande, exempelvis avseende uppföljningstid, har ansvarig forskare för studien kontaktats för att förstå om studien är relevant eller inte. I de fall där vi inte erhållit svar från ansvarig forskare anges att det i tabellen i Bilaga 6 att det är oklart om denna studie kommer att redovisa relevanta data för fråga 1 eller 2.

Sökstrategi och databaser

Studier identifierades genom sökning i databaserna ClinicalTrials.gov samt Cochrane Covid-19 Study Register. För ClinicalTrials.gov extraherades samtliga studier som databasen angav relaterade till covid-19.

Sökstrategier återfinns i Bilaga 1.

Metod för relevansbedömning

Relevansbedömningen av pågående studier gjordes utifrån PECO/PICO för fråga 1 och 2 i programmet Rayyan [13]. Bedömningen av titel/abstrakt och protokoll genomfördes av två projektledare vid SBU, oberoende av varandra. Vid oenighet fördes en diskussion mellan projektledarna.

Studier som har status ”retracted” har exkluderats. Studier som har status ”completed” har kontrollerats mot de publicerade studierna och exkluderats om en publicerad version har identifierats.

Ingen bedömning av risk för bias av pågående studier har gjorts på grund av otillräcklig information.

3.3 Identifiering av viktiga forskningsfrågor

Då covid-19 är en så pass ny sjukdom kommer det att finnas många områden som är i behov av ytterligare forskning. SBU ville därför undersöka vilka frågor som personer som drabbats av covid-19, anhöriga till dessa samt vårdpersonal och forskare, anser är mest angelägna att besvara. SBU har därför initierat ett projekt som följer en metod framtagen av organisationen James Lind Alliance [17]. I metoden ingår att inventera forskningsfrågor som personer ser utifrån sina erfarenheter och perspektiv, därefter sker en prioritering av inkomna forskningsfrågor utifrån en konsensusmetod. För att identifiera forskningsfrågor utifrån respektive perspektiv har en enkät publicerats på SBU:s webbplats, där personer kunde föreslå viktiga forskningsfrågor.

Enkäten kunde besvaras från 22 september till och med 31 oktober. Vi har inte gått igenom om det finns publicerade eller pågående studier som är kopplade till frågorna om långvariga symtom vid covid-19 som inte avser symtom eller behandling. Detta innebär att det kan finnas kunskap för några av de frågor som inkommit.

Information om projektet spreds via riktade utskick till professions- och patientföreningar, i SBU:s nyhetsbrev, information på webbplatsen, samt via SBU:s sociala mediekkanaler (Twitter, LinkedIn och Facebook). Även projektets sakkunniga spred information om projektet via sina nätverk.

I enkäten definierades långvariga symtom enligt följande:

”Med långvariga symtom vid covid-19 menar vi alla former av långvarig sjukdom, symtom, komplikationer samt restbesvär som är förknippade med covid-19.”

I början av enkäten ombads de som svarat att beskriva sig själv genom att ange ett av följande perspektiv:

- drabbad av långvariga symtom vid covid-19
- anhörig till någon som drabbats
- arbetar kliniskt med dessa patienter (men forskar inte själv på området)
- forskar inom området
- annan relevant koppling till sjukdomen, det kan till exempel vara arbete inom myndighet, region eller annan organisation

Därefter ombads de svarande att i öppna fritextutor fylla i mellan en och tio forskningsfrågor de ansåg viktiga. Följande information gavs i enkäten:

Forskningsfrågorna ska handla om långvariga symtom vid covid-19. Skriv gärna kortfattat och undvik personliga uppgifter såsom namn, andra personuppgifter samt sjukdomshistoria. Specificera gärna forskningsfrågan så mycket som möjligt när det gäller patientgrupp och utfall. Om frågan avser behandling specificera gärna vilken typ av behandling som du är intresserad av att det forskas mer på (exempelvis kan detta vara läkemedel gärna specificerat till namn eller typ, träning och kanske även vilken sorts träning, rehabilitering).

Exempel på vad som kan vara bra att fundera över när det gäller patientgrupp:

- *Ålder och kön, avses någon specifik åldersgrupp (exempelvis enbart barn, äldre, män, kvinnor)?*
- *Sjukdomsgrad, avses enbart personer som haft allvarliga sjukdom eller mildare sjukdom, personer som fått intensivvård etcetera?*
- *Typ av symtom, avses enbart personer med vissa specifika symtom, ange i så fall dessa.*
- *Hur länge symtom pågått, exempelvis personer som haft symtom minst 6 veckor, minst 3 månader eller minst 6 månader.*

Exempel på vad som kan vara bra att fundera över när det gäller utfall:

- *Vad vill man att behandlingen ska ge effekt på, exempelvis fatigue (utmattning/trötthet), koncentrationsförmåga, funktionsförmåga, feber, smärta, arbetsförmåga.*
- *Om både positiva och negativa effekter bör undersökas.*

Alla svar som kommit in extraherades och en projektledare på SBU gick igenom samtliga inkomna frågor för att klassificera vad de handlade om. Frågor som inte bedömdes handla om långvariga symtom vid covid-19 togs inte vidare för fortsatt bearbetning. I en del fall var texterna som kom in via enkäten inte formulerade som en fråga och i dessa fall utgick projektledaren från den text som fanns och formulerade om den till en fråga.

Därefter grupperades frågor som var lika eller snarlika i en övergripande fråga. Exempelvis grupperades följande frågor: ”Vilken effekt har kortisoninhalation? Har läkemedlet Alvesco bättre resultat än andra läkemedel som inhaleras? Finns det positiva effekter av kortisonbehandling vid långvariga problem med feber efter Covid-19? Finns det något samband med hög puls och låg syresättning vid lättare ansträngning innan och efter medicinering av kortison?” Denna gruppering kom att ingå i den övergripande frågan: ” Vilka positiva och negativa effekter har steroider/ kortison samt andra antiinflammatoriska läkemedel för personer med långvariga symtom vid covid-19?” Alla övergripande frågor med exempel på underliggande frågor finns listade i Bilaga 5.

Efter att detta gjorts ombads projektgruppens sakkunnige att gå igenom frågorna och kontrollera att frågorna grupperats på ett korrekt sätt och att det inte var några sakfel i frågorna.

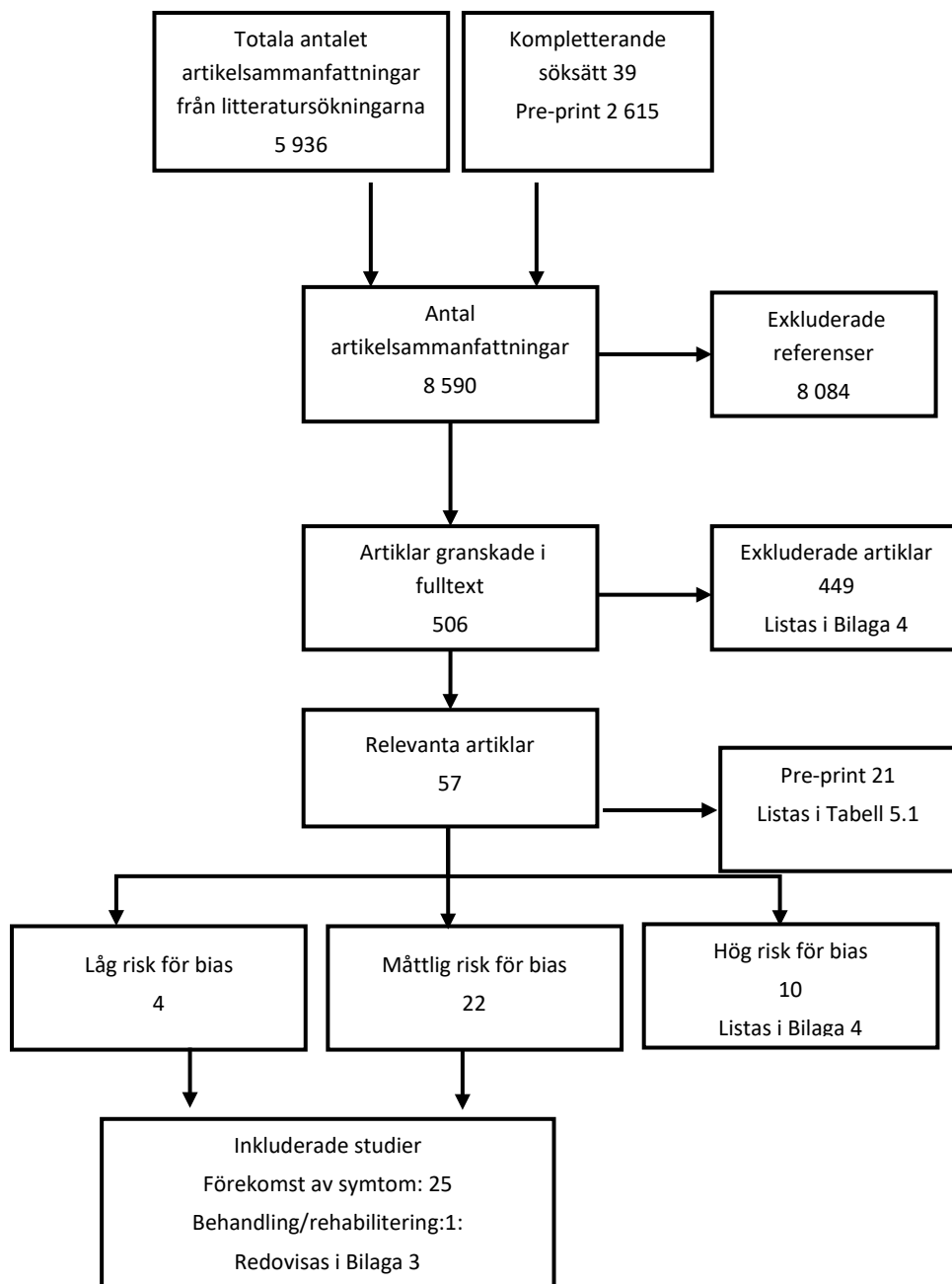
Projektet kommer att fortsätta efter regeringsuppdraget. I den del av projektet som fortsätter ingår en prioriteringsfas där patienter, anhöriga och vårdpersonal tillsammans kommer överens om de viktigaste frågorna utifrån de förslag som lämnats. Det slutgiltiga resultatet av arbetet, som framför allt riktar sig till forskare och forskningsfinansiärer, kommer att presenteras i en separat rapport under våren 2021. I denna rapport kommer materialet att beskrivas mer i detalj (SBU 2020/742).

3.4 Granskning av manus

Manuset är granskat av två externa sakkunniga granskare, SBU:s kvalitetssäkringsgrupp och SBU:s vetenskapliga råd (se även avsnitt 10. Medverkande). Det slutliga manuset granskades av projektansvarig chef samt granskades och godkändes av SBU:s generaldirektör.

4. Urval av studier

Gallringen av studier presenteras i Figur 4. Sökningen i databaser resulterade i 8 590 titlar och sammanfattningar, varav 506 artiklar lästes i fulltext. Av dem bedömdes 57 studier vara relevanta och 449 studier exkluderades.



Figur 4 Flödesschema för identifierade, gallrade och granskade studier från litteratursökningen.

5. Resultat – Rapporterade långvariga symtom

Tjugofem studier har inkluderats, där resultatet bedömdes ha låg eller måttlig risk för systematiska fel. Alla studier redovisar uppgifter om patienter som hade eller hade haft diagnosen covid-19 (se Bilaga 3 för detaljerad beskrivning av respektive studie).

Flertalet studier definierade inte vad som avsågs med långvariga symtom, men använde begrepp som till exempel 'long term', 'persistent' eller 'follow-up'. Urvalet av studier har därför baserats på de kriterier som fastställdes (se metodavsnitt) och studier inkluderades när undersökningsperioden omfattade minst 42 dagar i genomsnitt efter symtomdebut.

Både självskattade symtom och kliniska mått har redovisats. Studierna var främst från Kina [18 – 24] och Italien [25 – 30], men även från länder som Storbritannien [31, 32], Tyskland [33, 34], Frankrike [35, 36], Spanien [37], Schweiz [38], USA [39] och Korea [40].

Ett flertal subjektiva symtom vid covid-19 har rapporterats vara långvariga. Ett av de vanligaste upplevda symtom som rapporterats var trötthet (fatigue) [21, 24 – 26, 32, 34, 35]. Men, i de studier där trötthet efter minst en månad jämförts med den skattade tröttheten i början av sjukdomen/sjukhusvistelsen framkom att färre personer sagt sig vara trötta vid uppföljningen [21, 25, 34]. Andra vanliga upplevda symtom har varit andfåddhet [24 – 26, 32, 34 – 36], hosta [22, 26, 32, 34], hjärtklappning [22, 24, 36] och försämrat luktsinne [36, 37]. Även symtom som bröstsmärtor [26], viktnedgång, mag-tarmbesvär, hudförändringar [36], muskel- och ledvärk [26], post-traumatiskt stressyndrom [41] och försämrad livskvalitet har rapporterats. Med livskvalitet avsågs antingen en övergripande skattning [23, 32] eller mer specifikt förmågan att klara dagliga aktiviteter som till exempel rörelseförmåga och personlig vård, samt smärta/obehag [34]. Patienter som lidit av ångest och depression efter covid-19 har i högre grad hade även rapporterat långvariga mag-tarmbesvär, jämfört med icke deprimerade/ångestfyllda personer [28]. I en studie (n=402) redovisades att kvinnor i högre grad än män drabbats av ångest och depression efter covid-19 och att personer med en tidigare psykiatrisk diagnos i högre grad drabbats av ångest, depression och post-traumatiskt stressyndrom efter covid-19 jämfört med personer utan tidigare psykiatriska besvär [27].

Även mer objektiva kliniska mått på långvariga följder av covid-19 har rapporterats. Det gällde sjukdomens påverkan på lungor, hjärta, hjärna eller lukt- och smaksinnet. Olika typer av försämrad lungfunktion har beskrivits, som minskad syreupptagningsförmåga [19] och olika typer av kvarstående lungförändringar [20, 23]. Syreupptagningsförmåga har även studerats på unga militärer, där tillfrisknade patienter (n=68) hade en minskad syreupptagningsförmåga 45 dagar efter sjukdomsdebut, jämfört med smittade men asymtomatiska (n=77) och friska personer (n=54) [38]. Lungpåverkan har även studerats på barn som drabbats av covid-19, under fyra månader efter utskrivning från sjukhus, där flertalet blev helt återställda [30]. I studier där hjärt-kärlpåverkan har undersökts har till exempel hjärtmuskelinflammation [33], fibros och påverkan på höger kammare [18] rapporterats. Även förekomst av venösa trombosor och blödningar har studerats efter utskrivning från sjukhus, där endast få fall har konstaterats [31, 39, 42]. Förändringar i hjärnan, det vill säga större volym av grå substans i vissa delar, jämfört med matchade kontrollpersoner, har rapporterats [21], liksom minskad sensorisk förmåga, där test med dofter och smaker har visat att enstaka personer (6 av 138) hade försämrat lukt- och smaksinne 60 dagar efter sjukdomsdebut [29].

Två studier har redovisat både kliniska fynd och rapporterade upplevelser hos de undersökta patienterna. Förändringar i hjärnan har påvisats samtidigt som patienter beskrivit neurologiska

symtom, främst huvudvärk [21], medan trötthet har rapporterats trots att ingen tydligt försämrad lungfunktion kunnat påvisas [34].

Olika patientgrupper

Flertalet patienter som studerats hade vårdats på sjukhus. Ingen studie om långvariga symtom har syftat till att studera skillnader mellan kön, åldersgrupper eller personer med funktionsnedsättningar. Däremot har det redovisats att fler kvinnor än män rapporterat trötthet [24, 27] samt depression och ångest [27]. Barn [30], yngre (19 – 21 år) [38] respektive äldre (>65 år) [43] personer har utgjort undersökningsgrupper, medan en studie visat att äldre patienter (m=60 år) drabbades svårare av covid-19 jämfört med yngre patienter (m=38 år) [22].

Två studier har jämfört patienter som skrivits ut från vanlig vårdavdelning respektive intensivvårdsavdelning. Den ena studien redovisade inga skillnader i skattningar (trötthet, andnöd, lukt-smakbortfall m.m.) mellan de båda patientgrupperna [35], medan den andra redovisade att intensivvårdspatienter i högre grad rapporterat en sämre livskvalitet [32]. För intensivvårdspatienter, som i vissa fall vårdats upp till 90 dagar på sjukhus, har förekomst av ventrombos visats ske främst under de första dagarna [31]. En studie har jämfört svårt och lindrigt sjuka covid-19 patienter på sjukhus (typ av vårdavdelning redovisas inte) och redovisat att svårt sjuka i högre grad hade en försämrad lungfunktion och fysisk förmåga (gångtest) jämfört med lindrigt sjuka [19].

Kommande publikationer?

Det är för närvarande en hög publiceringstakt när det gäller covid-19 och vissa artiklar (pre-print) görs tillgängliga redan innan de granskats vetenskapligt av tidskrifterna (peer review). I litteratursökningen har 21 kommande artiklar om långvariga symtom identifierats. Dessa handlar främst om patienter som vårdats i slutet av vård och om lungpåverkan (se Tabell 5.1). En sökning i Pubmed den 19 november 2020 visade att två [44, 45] av dessa har publicerats i vetenskapliga tidskrifter efter den sista litteratursökningen (2 november).

Tabell 5.1 Publikationer om patienter med långvariga symtom som ännu inte granskats av tidskrifter (pre-print), per vårdform och primärt utfallsmått.

Vårdform och primärt utfallsmått	Referenser
Personer som vårdats i slutna vård	[40, 45 – 53]
Personer som vårdats hemma eller i öppenvård	[44, 54 – 56]
Personer som vårdats antingen i slutna eller öppna vård	[48, 57]
Utfallsmått – lukt-smaksinne	[46, 56, 57]
Utfallsmått – lungpåverkan	[47 – 49, 52]
Utfallsmått – hjärtpåverkan	[50, 54, 58]
Utfallsmått – ögonpåverkan	[59]
Utfallsmått – trötthet	[44, 48]
Utfallsmått – ångest, depression eller posttraumatisk stress	[55]
Utfallsmått – neuropsykiatriska symtom	[60]
Utfallsmått – fysisk och psykisk hälsa	[51]
Utfallsmått – påverkan på flera organ	[61]
Utfallsmått - livskvalitet	[53]
Övrigt – rapporterade långvariga symtom via webbenkät/app, ospecificerad population	[6, 8]

Publicerat efter senaste litteratursökning

Som en följd av den höga publiceringstakten om covid-19 har några relevanta artiklar om långvariga symtom kommit till SBU:s kännedom efter den senaste litteratursökningen, se referenslista [62, 63].

5.1 Förekomst av långvariga symtom

Även om det finns exempel på uppskattningar av hur många covid-19 patienter som har drabbats av långvariga symtom [64], har ingen samlad bild erhållits från de studier som inkluderats här.

Trots det, i 18 av de 26 inkluderade studierna redovisades inte bara andelen patienter med covid-19 som drabbats av långvariga symtom, utan även antalet patienter (rådata). Med det underlaget kan en uppskattning göras av förekomsten av symtom. En reservation är dock att uppskattningen bara

beskriver just de populationer som studerats i dessa studier och att det finns en variation i hur datainsamlingen genomförts, inte minst när det gäller rapporterade upplevelser (spontana svar i intervju, strukturerad intervju eller frågeformulär).

Några symtom och kliniska mått redovisades i flera studier, medan vissa symtom och vissa kliniska mått enbart förekom i enstaka studier. Den uppskattade förekomsten per symtom har här beräknats genom att antalet patienter, som rapporterat symtom eller som det finns kliniska mått för, har dividerats med det totala antalet patienter per studie.

Se Tabell 5.2 och Tabell 5.3. Andelen patienter med långvariga symtom varierade här mellan 4 till 78 procent, beroende på symtom och studie. För beskrivning av hur symtom mätts i respektive studie, se Bilaga 3.

Tabell 5.2 Antal patienter per studie (med rådata) som rapporterat upplevda symtom minst en månad efter sjukdomsdebut eller utskrivning, uppskattad förekomst per symtom och studie (%) samt vårdform.

Symtom	Antal drabbade (totalt antal per studie)	Procentuell förekomst av symtom	Vårdform	Referens
Trötthet	24 (183), 66 (120), 152 (538), 15 (33)	13 – 55 %	Öppen och slutenvård	[24, 25, 34, 35]
Hosta	12 (131), 11 (33)	9 – 33 %	Sluten vård	[22, 34]
Försämrat lukt- eller smaksinne	277 (751), 34 (183), 15 (130)	12 – 37 %	Öppen vård	[25, 36, 37]
Försämrad livskvalitet	63 (143), 19 (45), 31 (100)	31 – 44 %	Öppen och slutenvård	[26, 32, 53]
Ångest och depression	30 (105)	29 %	Sluten vård	[28]
Posttraumatiskt stressyndrom	13 (64)	20 %	Sluten vård	[41]

Tabell 5.3 Antal patienter per studie där kliniskt mått redovisats vid mätningar minst en månad efter sjukdomsdebut eller utskrivning, uppskattad förekomst per symtom och studie (%) samt vårdform.

Symtom	Antal drabbade (totalt antal per studie)	Procentuell förekomst av kliniska mått	Vårdform	Referens
Minskad syreupptagningsförmåga	69 (199)	35 %	Öppen vård	[38]
Skador eller förändringar i lungor	31 (57), 14 (55)	25 – 54 %	Sluten vård	[19, 23]
Påverkan på hjärta- kärl	15 (26), 78 (100)	58 – 78 %	Sluten vård	[18, 33]
Försämrat lukt- och smaksinne	6 (138)	4 %	Öppen och sluten vård	[29]

Andra uppgifter, där personer med eller utan konstaterad diagnos har beskrivit sina symtom över tid, har rapporterats från sociala medier och webbenkäter [6 – 8]. Dessa uppgifter redovisas inte här.

6. Resultat – Behandling och rehabilitering vid långvariga symtom

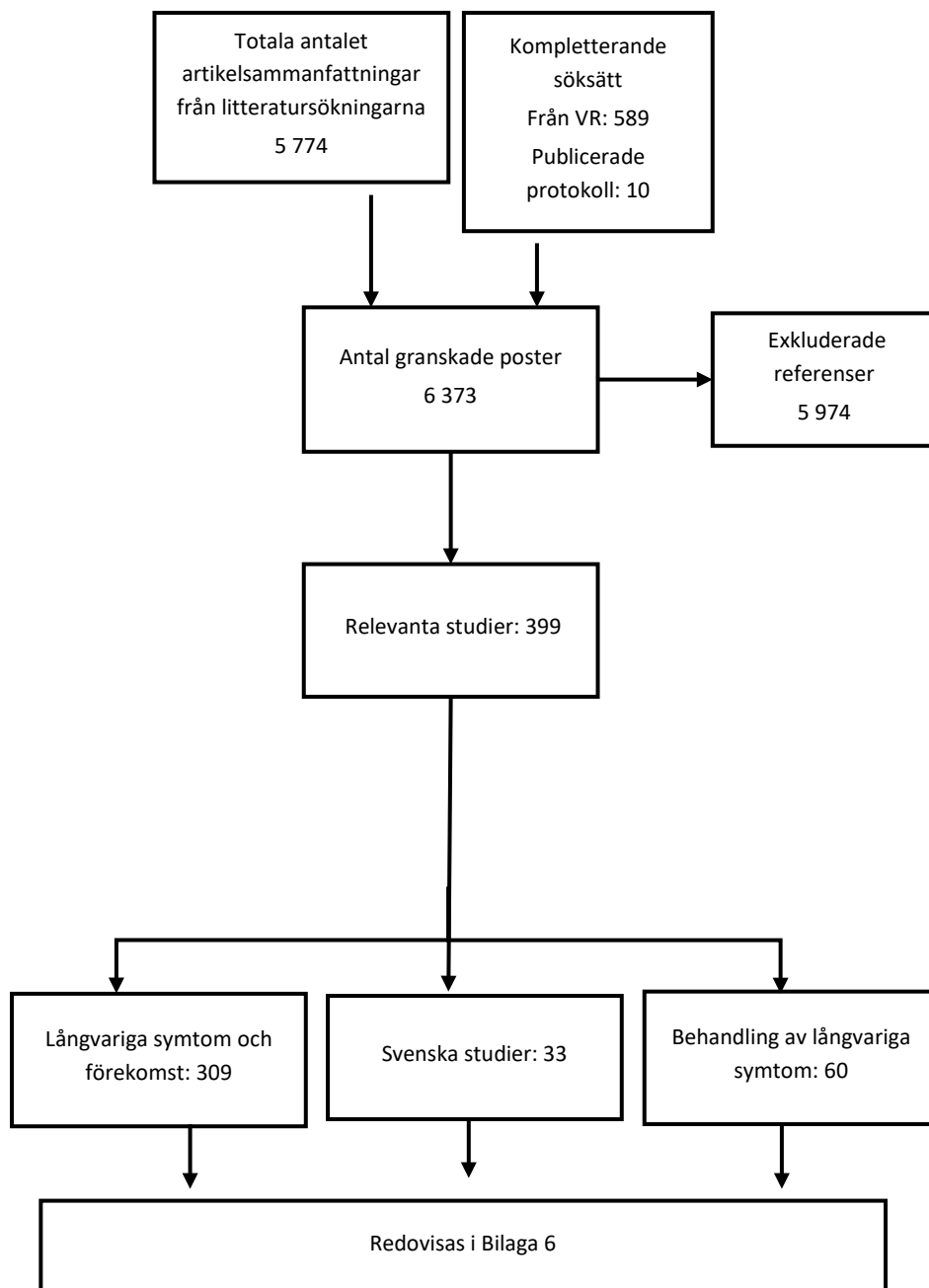
Ett flertal studier som rört behandling av infektionssjukdomen covid-19, preventiva eller rehabiliterande åtgärder har exkluderats eftersom de inte uppfyllt inklusionskriterierna, främst på grund av för kort undersökningsperiod (se Bilaga 4). Därför har endast en studie inkluderats om vård av patienter med covid-19 och långvariga symtom, där resultatet bedömdes ha en måttlig risk för systematiska fel (se Bilaga 3 för detaljerad beskrivning).

Ingen studie om behandling av långvariga symtom vid covid-19 har kunnat identifieras.

Däremot har en kinesisk studie om rehabilitering bland äldre patienter kunnat identifieras [43]. Här fick 72 äldre utskrivna patienter (>65 år, sex månader efter sjukdomsdebut) rehabilitering med olika typer av andningsövningar under 6 veckor. Hälften av patienterna fördelades slumpmässigt till rehabiliteringsinsatserna, medan resterande hälft inte fick någon rehabilitering. Författarnas slutsats var att respiratorisk rehabilitering kan främja lungornas funktion, fysisk gångförmåga, öka livskvalitet och minska ångest. Däremot kunde ingen effekt påvisas på skattad depression.

7. Resultat – Pågående studier

Gallringen av pågående studier presenteras i Figur 7. Sökningen i databaser resulterade i 5 774 och 399 bedömdes vara relevanta.



Figur 7 Flödesschema över pågående studier.

7.1 Långvariga symtom och förekomst

Utifrån sökning har 309 pågående studier identifierats som kan ge information om symtombild samt förekomst av långvariga symtom efter covid-19. Majoriteten av dessa studier identifierades genom clinicaltrials.gov vilken är en av de största internationella databaserna för pågående studier. Då informationen som kan hämtas där är begränsad har projektgruppen valt en inkluderande hållning. Det innebär att vissa av de pågående studier som har inkluderats kanske inte ger information om långvariga symtom och frekvensen av dessa när studierna väl publiceras.

Majoritet av de pågående studierna är prospektiva observationsstudier, där antalet deltagare varierar mellan 20 och upp till 1 000 000 personer. Flera studier anger att de avser att inkludera stora kohorter på över 10 000 personer, dessa har då ofta som målsättning att genom olika digitala applikationer/program följa studiepopulationen där deltagare själva regelbundet rapporterar sin symtombild. I majoriteten av de pågående studierna planeras redovisning av symtom både genom kliniska mått, som till exempel blodprover och röntgen, samt genom olika självskattningsformulär. Flera av studierna inkluderar både friska personer samt personer som har eller misstänks ha covid-19 och där dessa personer sedan följs under tid och symtombilden jämförs. Ett antal av de pågående studierna följer personer som drabbats av covid-19 på ett mer generellt plan, men många av de pågående studierna har ett mer specificerat fokus. Det innebär att de är inriktade på vissa specifika utfall eller symtom, som påverkan på hjärta, lunga eller andra organ, alternativt att de fokuserar på hur sjukdomen påverkat personernas livskvalitet eller funktionsförmåga samt psykiska hälsa. Det är också vanligt att de har ett fokus på en specifik delpopulation, vanligast här är att studierna fokuserat på personer som haft en allvarligare form av covid-19 och fått sjukhusvård i någon form.

Utöver detta finns studier där forskarnas avsikt är att undersöka hur viruset påverkar personer i vissa åldrar (barn, äldre) samt personer med samsjuklighet. Se Bilaga 6 för mer utförlig information gällande identifierade pågående studier. Majoriteten av identifierade studier inkluderar personer som är 18 år eller äldre. Vissa av dessa har även en övre gräns för inkludering, dock har flertalet ingen sådan gräns. Detta gör att äldre personer verkar komma att inkluderas i större utsträckning än barn och unga. Det finns ett fåtal studier som fokuserar på enbart män eller enbart kvinnor. Majoriteten av dessa är studier på gravida kvinnor, vilka rör virusets påverkan på graviditet och förlossning. Utifrån sammanställningen kan vi se att det för vissa kroniska sjukdomar samt livsstilsfaktorer saknas pågående studier. Inga studier har heller identifierats för populationer som har olika typer av funktionshinder. Det är dock möjligt att dessa kan ingå i studier, men att det i så fall saknas information kring detta i protokollet samt att inga subanalyser har planerats.

I Tabell 7.1 finns en övergripande presentation av innehållet i de pågående studierna som rör symtom och förekomst. Här redovisas pågående studier huvudsakligen efter population det vill säga studier som har huvudfokus eller bara studerar covid-19 på barn anges under barn. Det kan dock finnas studier som inkluderar exempelvis barn som delpopulation, dessa finns då inte angivna under denna kategori. I Bilaga 6 finns en mer utförlig beskrivning av samtliga pågående studier som identifierats gällande population, utfall samt uppföljningstid.

Tabell 7.1 Pågående studier avseende förekomst av symtom vid långvariga symtom av covid-19

Population	Antal identifierade pågående studier	För referens, se Bilaga 6, identifikation nummer (kolumn A)
Studier med fokus på enstaka symtom/utfall	39 studier	248 – 286
Generell uppföljning av covid-19	85 studier	157 – 241
Personer med covid-19 som varit sjukhusvårdade/IVA vårdade	111 studier	31 – 141
Studier med fokus på personer som har genomgått organtransplantation	5 studier	305 – 309
Studier med fokus på äldre personer	5 studier	26 – 30
Studier med fokus på barn	12 studier	4 – 25
Studier med fokus på personer som har eller har haft cancer	12 studier	2 – 13
Studier med fokus på personer med nedsatt immunförsvar	3 studier	142 – 144
Studier med fokus på gravida	15 studier	287 – 301
Studier med fokus på personer med leversjukdom	4 studier	147 – 150
Studier med fokus på personer med njursjukdom	2 studier	145 – 146
Studier med fokus på personer med MS	2 studier	154 – 155
Studier med fokus på personer med neurologisk, psykiatrisk sjukdom	1 studie	156
Studier med fokus på personer med psoriasis	1 studie	302
Studier med fokus på personer med reumatism	2 studie	303 – 304
Studier med fokus på personer med ALS (Amyotrophic lateral sclerosis)	1 Studie	1
Studier med fokus på män	3 studier	151 – 153
Pågående tyska studier, oklart om studiepopulationen sjukhusvårdats	6 studier	242 – 247

7.2 Behandling av långvariga symtom

SBU identifierade 60 studier som kan vara relevanta i frågan för behandling av långvariga symtom efter covid-19. I Tabell 7.2 sammanfattas identifierade studier vilka i något avseende rör behandling. Samtliga studier presenteras mer i detalj i Bilaga 6. Det är dock i de flesta fall oklart, utifrån given information, hur lång tid det ska ha förflutit från de inkluderade personernas covid-19 diagnos till start av behandlingen. Endast fem av dessa studier anger tydligt att personerna som ingår ska ha haft symtom i över 6 veckor [65 – 69]. I övriga studier som inkluderats är durationen mellan diagnos och start av behandling oklara, men det beskrivs i texten som att behandlingen avser patienter efter akutfasen av sjukdomen. Det kan till exempel anges som en specifik tidslängd efter utskrivning från sjukhus, eller som ett tidsspänn, exempelvis patienterna ska ha haft symtom mellan 30-och 90 dagar. Projektgruppen har dock valt en inkluderande hållning vid relevansgranskning, och redovisar de studier som skulle kunna rapportera relevanta data. Majoriteten av inkluderade behandlingsstudier gäller rehabilitering av personer som har haft en svår covid-19 och sjukhusvårdats. Majoriteten studerar någon form av fysisk rehabilitering. Ingen av studierna inkluderar barn. Ett flertal studier görs som RCT, men även observationsstudier finns. Tre av studierna är markerade som färdiga [70 – 72], dock har ingen publikation som rör dessa identifierats.

Tabell 7.2 Pågående studier över behandling av personer med långvariga symtom (Totalt 60).

Intervention Population	Rehabilitering/ Träning (30)	Läkemedel (16)	Stöd, utbildning eller psykologiska insatser (1)	Övrigt (13)
Personer som vårdats på sjukhus/ IVA (44)	RCT: 13 Annan studiedesign: 11	RCT: 8 Annan studiedesign: 1	RCT: 1 Annan studiedesign: 0	RCT: 4 Annan studiedesign: 6
Personer som inte sjukhusvårdats (0)	Totalt: 0 RCT: 0 Annan studiedesign: 0	RCT: 0 Annan studiedesign: 0	RCT: 0 Annan studiedesign: 0	RCT: 0 Annan studiedesign: 0
Personer där sjukhusvistelse är oklar ¹ (16)	RCT: 3 Annan studiedesign: 3	RCT: 7 Annan studiedesign: 0	RCT: 0 Annan studiedesign: 0	RCT: 1 Annan studiedesign: 2

RCT = Randomiserad kontrollerad studie.

¹Innebär att de personer som ingår kan både vara sådana som vårdats på sjukhus och de som vårdats hemma, här har inga specifika inklusion/exklusionkriterier gällande detta angetts.

7.3 Svenska pågående studier

Totalt har vi identifierat 33 studier som möjligen skulle kunna vara relevanta för någon av de frågeställningar som belyses i rapporten. Då vi enbart fick tillgång till begränsad information om studierna via de utdrag som finns tillgängliga från etikansökan (vilket är ärendemeningen och i vissa fall även projektsammanfattning) så har vi försökt kontakta ansvariga forskare för fråga om relevansen

av deras studier. Vi har gått igenom samtliga studier som vi fick tillgång till via Vetenskapsrådet inklusive de som inte ännu fått godkänt etik tillstånd, detta anges i förekommande fall i Bilaga 6. Vi har däremot inte inkluderat studier som vi vet fått avslag på sin etikansökan. I Tabell 7.3 listas en översiktlig bild av dessa studier som beskrivs enskilt i Bilaga 6. I vissa fall har studierna även registrerats i internationella databaser (framför allt i clinical trials) de är i så fall tabellerade i mer detalj utifrån det protokollet bland övriga internationella studier.

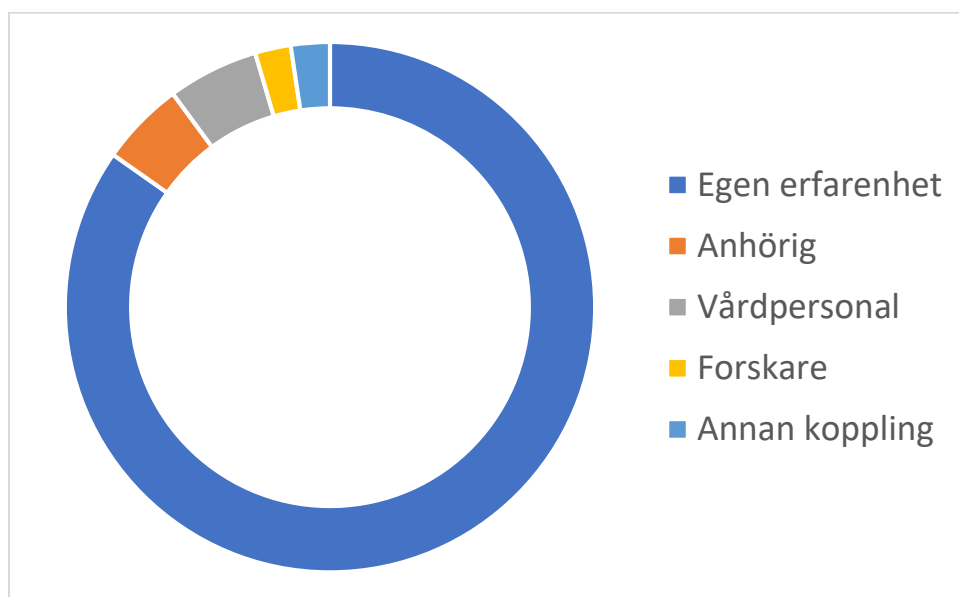
Tabell 7.3 Svenska pågående studier.

	Studier med uppföljning av symtom, kliniska fynd eller funktion efter minst sex veckor (33)	Behandlingsstudier vid långvariga besvär (5)
Studier där ansvarig forskare bekräftat relevans i studien	19	3
Studier som möjligen är relevanta där vi inte kunnat bekräfta uppgifterna	14	2

8. Preliminära resultat- Identifiering av viktiga forskningsfrågor enligt berörda parter

För att identifiera frågor som ansågs viktiga av personer som berörs av långvariga symtom vid covid-19 genomfördes en enkät på SBU:s webbplats.

Enkäten låg öppen från 22 september till och med 31 oktober 2020. Totalt 1 428 personer gick in i enkäten och fyllde i vilket perspektiv de hade. Av dessa har 508 personer svarat med minst en fråga i enkäten (Figur 8). Majoriteten var personer som själv drabbats, näst vanligast var vårdpersonal och därefter anhöriga.



Figur 8 Fördelning av perspektiv från de som fyllde i minst en fråga.

Av de som fyllde i frågor, fyllde de flesta i mer än en fråga. Samtliga ifyllda frågor lästes igenom. Inkomna frågor som inte är att betrakta som forskningsfrågor vilka rör långvariga symtom vid covid-19 har inte tagits vidare i arbetet. Lika eller snarlika frågor grupperades in under gemensamma övergripande frågor, dessa finns listade i Bilaga 5 och beskrivs översiktligt i styckena nedan. Detta är en första bearbetning och sammanställning av de frågor som kommit in i enkäten. Inför prioriteringsdelen, som kommer pågå under våren 2021, kan mindre justeringar i formuleringar komma att göras. Observera att det inte ingår en prioritering över vilka frågor som anses viktigast här och ytterligare frågor kan tillkomma i nästa skede av projektet. Vi har inte heller granskat studier som täcker upp alla dessa frågeställningar så somliga kan redan ha besvarats med befintlig forskning.

Frågor om långvariga symtom och förekomst

De övergripande forskningsfrågorna på området finns listade i Tabell 8.1 (fråga 1 – 10 samt 52 – 54). Många av forskningsfrågorna som kom in handlade om vilka symtom som förekommer och hur vanliga de olika symtomen är hos personer som drabbas. Utöver detta så efterfrågades även forskning på hur olika organ påverkas på lång sikt, hur funktion och livskvalitet påverkas, om några symtom eller komplikationer riskerar att utvecklas till kroniska och i så fall vilka.

Frågor om behandling

De övergripande forskningsfrågorna på området finns listade i Tabell 8.1 (fråga 11 – 51).

Forskningsfrågor som gällde behandling handlade om effekten av olika läkemedel (exempelvis kortison, febernedsättande, immunomodulerande), effekten av stödsamtal, effekterna av träning och om träning i ett tidigt skede kan försämra prognosen. Det inkom också ett flertal frågor om lämpligaste upplägg på rehabilitering och hur man bäst kan behandla och stödja för att öka möjlighet till återgång i arbete. Andra frågor som ställdes var effekten av vitaminer och mineraler, samt effekten av kost. Här lyftes också behandling av kvarvarande symtom hos barn och vilken behandling som då kan ha effekt.

Övriga frågor

Förutom frågor om förekomst och behandling inkom även ett stort antal frågor som rör andra aspekter av långvariga symtom vid covid-19 (Tabell 8.1). De övergripande aspekterna handlade om följande:

- Bemötande, upplevelse (fråga 55 – 58)
- Diagnostik/ uppföljning (fråga 59 – 65)
- Följdsjukdomar (fråga 66 – 68)
- Immunitet och vaccination (fråga 69 – 71)
- Organisation (fråga 72 – 77)
- Orsak (fråga 78 – 82)
- Prevention av långvariga symtom (fråga 83)
- Samband risk (fråga 84 – 87)
- Övriga (fråga 88 – 97)

Tabell 8.1 Övergripande frågeställningar som inkom via enkäten

Identifierings nr	Område	Övergripande fråga
1	Symtom	Finns det skillnader i sjukdomsförlopp och kvarvarande symtom mellan kvinnor och män? Finns det skillnader i olika åldersgrupper?
2	Symtom	Hur påverkar långvariga symtom vid covid-19 kroppen när man har andra underliggande sjukdomar?
3	Symtom	Hur länge kan olika symtom kvarstå och följer de olika symtomen något mönster?
4	Symtom	Hur skiljer sig de typ och duration av långvariga symtom och funktionsförmåga mellan de som insjuknat som behövt intensivvård jämfört med de som klarat sig med egenvård hemma?
5	Symtom	Vilka symtom förekommer och hur stor andel av patienterna drabbas av de olika symtomen?
6	Symtom	Riskerar vissa symtom/ komplikationer att bli kroniska
7	Symtom	Vilka kliniska fynd/organförändringar förekommer?
8	Symtom	Vilka psykologisk påverkan förekommer hos personer med långvariga symtom?
9	Symtom	Vilka av symtomen som upplevs är potentiellt farliga och vilka kan man lugnt låta kroppen läka ut på egen hand?

10	Symtom	Vilka symtom påverkar patienterna med långvariga symtom mest i vardagen?
11	Behandling/ alternativmed icin	Vilka positiva och negativa effekter har alternativa behandlingsmetoder?
12	Behandling/ läkemedel	Vilka positiva och negativa effekter finns av att använda immunförsvarsdämpande läkemedel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
13	Behandling/ läkemedel	Vad är effekten av behandling med läkemedel som motverkar allergisk reaktion för personer med långvariga symtom vid covid-19?
14	Behandling/ läkemedel	Vilka positiva eller negativa effekter har betablockare för personer med långvariga symtom vid covid-19?
15	Behandling/ läkemedel	Vilka positiva och negativa effekter har steroider/ kortison samt andra antiinflammatoriska läkemedel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
16	Behandling/ läkemedel	Vilken effekt har antibiotika för personer med långvariga symtom vid covid-19?
17	Behandling/ läkemedel	Vilken effekt har behandling med antivirala läkemedel?
18	Behandling/ läkemedel	Vilken effekt har behandling med immunomodulerande medel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
19	Behandling/ läkemedel	Vilken effekt har olika luftvägsvidgande läkemedel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
20	Behandling/ läkemedel	Kan de långvariga symtomen vid covid-19 förvärras vid användning av vissa läkemedel för annan sjukdom?
21	Behandling/ läkemedel	Vad är effekten av behandling med blodförtunnande medel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
22	Behandling/ läkemedel	Vad är effekten av ångstdämpande och antidepressiva läkemedel för personer med långvariga symtom vid covid-19?
23	Behandling/ läkemedel	Vad har långvarig användning av smärtstillande för påverkan på covid-19 förloppet och på kroppen?
24	Behandling/ psykologisk behandling/ stöd	Vilken effekt har psykologisk/psykiatrisk behandling för personer med långvariga symtom vid covid-19?
25	Behandling/ psykologisk behandling/ stöd	Vilken effekt har olika typer av anhörigstöd för personer med långvariga symtom vid covid-19?
26	Behandling/ psykologisk behandling/ stöd	Vilken typ av stöd kan personer med långvariga symtom vid covid-19 behöva?
27	Behandling/ rehabilitering	Behöver de med långvariga symtom vid covid-19, som ej behövt sjukhusvård, samma typ av rehab som personer som vårdats på sjukhus?
28	Behandling/ rehabilitering	Hur kan man optimera rehabiliteringsinsatser efter långvariga besvär vid covid-19 och vilka typer av insatser bör ingå (arbetsterapi, fysioterapi, psykologisk kurator etc.)?
29	Behandling/ rehabilitering	Vilka fysioterapeutiska åtgärder har bäst effekt för personer med långvariga symtom vid covid-19?

30	Behandling/ rehabilitering	Vilka interventioner ska arbetsterapeuter erbjuda för personer med långvariga symtom vid covid-19?
31	Behandling/ rehabilitering	Vilken effekt har kognitiv träning för personer med långvariga symtom vid covid-19?
32	Behandling/ rehabilitering	Vilken rehabilitering/ insatser är optimal för att öka återgång i arbete för personer med långvariga symtom vid covid-19?
33	Behandling/ rehabilitering	Vad är effekten av graded exercise training för personer med långvariga symtom vid covid-19?
34	Behandling/ rehabilitering	Fungerar pacing för personer med kronisk trötthet vid covid-19?
35	Behandling/ symtom	Vad är effektiv behandling mot långvarig sömnproblematik vid covid-19?
36	Behandling/ symtom	Hur kan det cykliska förloppet av symtom vid långvariga besvär vid covid-19 bäst dämpas?
37	Behandling/ symtom	Vilken behandling är effektiv mot långvarigt smak- eller luktbortfall vid covid-19?
38	Behandling/ symtom	Vilken behandling hjälper bäst mot långvarig feber vid covid-19?
39	Behandling/ symtom	Vilken behandling hjälper mot långvariga neurologiska symtom (hjärntrötthet, fatigue, domningar, tremor och huvudvärk) vid covid-19?
40	Behandling/ symtom	Vilken behandling är effektiv mot långvarig hörselpåverkan vid covid-19?
41	Behandling/ symtom	Vilken behandling är effektivast mot långvariga mag-tarmsymtom vid covid-19?
42	Behandling/ symtom	Vilken behandling är effektivast mot långvarig nedsättning i andningsförmåga/ syreupptagningsförmåga vid covid-19?
43	Behandling/ symtom	Vilken behandling är effektivast mot långvariga symtom i hjärta, blodkärl vid covid-19?
44	Behandling/ symtom	Vilken behandling är optimal för långvariga kramper, svullnader i mellangärdet vid covid-19?
45	Behandling/ symtom	Vad för behandling kan finnas för hosta, slem i lungorna som symtom vid långvariga besvär vid covid-19?
46	Behandling/ egenvård	Positiva och negativa effekter av träning?
47	Behandling/ egenvård	Vilka råd för egenvård hjälper?
48	Behandling/ egenvård	Vilken effekt har olika typer av kost/ nutritionsbehandling?
49	Behandling/ egenvård	Vilken effekt har behandling med vitaminer, mineraler eller antioxidanter?
50	Behandling	Behöver kvinnor, män och eventuella barn med långvariga symtom vid covid-19 olika behandlingar?
51	Barn/Behandling	Vilken behandling/rehabilitering kan fungera bäst för barn med långvariga symtom vid covid-19?
52	Barn/symtom	Vilka följsjukdomar kan barn riskera att få efter långdragna symtom efter covid-19?
53	Barn/symtom	Är det någon skillnad mellan barn och vuxnas långdragna symtom och bakomliggande orsaker efter covid-19?
54	Barn/symtom	Vilka symtom eller kliniska mått förekommer hos barn med långvariga symtom vid covid-19?

55	Bemötande/ upplevelse	Hur beskriver personer med långvariga symtom vid covid-19 bemötandet från vården?
56	Bemötande/ upplevelse	Hur kan och bör vårdpersonal bemöta och bäst stötta personer med långvariga symtom vid covid-19?
57	Bemötande/ upplevelse	Hur upplever personer med långvariga symtom vid covid-19 och anhöriga sin sjukdom och påverkan på livskvalitet?
58	Bemötande/ upplevelse	Vilken effekt har bemötandet från sjukvården på sjukdomsförloppet av covid-19?
59	Diagnostik/ uppföljning	Hur kan man diagnostisera personer med långvariga symtom vid covid-19 som ej erhållit något test för förekomst av virus i akutskedet och som inte påvisar antikroppar?
60	Diagnostik/ uppföljning	Kan olika typer av skattningsskalor vara till hjälp för att bedöma subjektiva symtom vid långvariga besvär vid covid-19?
61	Diagnostik/ uppföljning	Kan utökad diagnostik för att undersöka vilka organ som är involverade leda till bättre behandling och eventuellt motverka framtida komplikationer för personer med långvariga symtom vid covid-19?
62	Diagnostik/ uppföljning	Vad är en rimlig utredningsgång för personer med långvariga symtom vid covid-19 och vilka differentialdiagnoser bör uteslutas?
63	Diagnostik/ uppföljning	Bör andra underökningar eller utredningar göras beroende på hur lång tid personen upplevt sjukdomssymtom vid covid-19?
64	Diagnostik/ uppföljning	Vilken effekt har erhållandet av en covid-19 diagnos på möjligheten till att få behandlingen för långvariga symtom?
65	Diagnostik/ uppföljning	Vilken uppföljning och kontroller är optimala för personer med långvariga symtom vid covid-19?
66	Följdsjukdom ar	Finns det en ökad risk för andra sjukdomar efter genomgången covid-19 infektion?
67	Följdsjukdom ar	Hur många drabbas av sekundära komplikationer efter att ha haft långvariga symtom av covid-19
68	Följdsjukdom ar	Hur reagerar personer med långvariga symtom vid covid-19 på andra infektioner?
69	Immunitet och vaccination	Finns det risker för personer med långvariga symtom vid covid-19 att vaccineras med framtida vaccin mot covid-19?
70	Immunitet och vaccination	Är immunsvaret annorlunda hos personer med långvariga symtom vid covid-19?
71	Immunitet och vaccination	Kan man bli smittad igen fast man har kvarstående pågående långvariga symtom vid covid-19?
72	Organisation	Vilka verktyg behöver vårdpersonal för att främja hälsa och rehabilitering personer med långvariga symtom vid covid-19?
73	Organisation	Hur kan man bäst nå ut med information kring långvariga symtom vid covid-19 till vårdpersonal och myndigheter som möter patienterna?
74	Organisation	Hur kan vården bäst organiseras för personer kring långvariga symtom vid covid-19?
75	Organisation	Vad är effekten av stöttande central post covid-19 team/specialistmottagningar för personer med långvariga symtom vid covid-19?
76	Organisation	Vad är effekten av multidisciplinära team för personer med långvariga symtom vid covid-19?

77	Organisation	Kan tillämpandet av handläggning från andra länder internationellt samarbete ge effektivare behandling för personer med långvariga symtom vid covid-19?
78	Orsak	I vilken grad är det viruset respektive det egna immunförsvaret som är upphov till symtomen hos personer med långvariga symtom vid covid-19?
79	Orsak	Vad är bakomliggande orsak för olika typer av symtombild för personer med långvariga symtom vid covid-19?
80	Orsak	Vad är orsak att symtomen kommer i skov för personer med långvariga symtom vid covid-19?
81	Orsak	Kan viruset finnas kvar i kroppen hos personer med långvariga symtom vid covid-19?
82	Orsak	Beror långvariga symtom vid covid-19 på en och samma sjukdomsmekanism eller är de att betrakta som fler olika sjukdomsförlopp?
83	Prevention av långvariga symtom	Hur kan man i det akuta förloppet behandla för att förhindra uppkomst av långvariga symtom vid covid-19?
84	Samband/risk	Vilken betydelse har miljöfaktorer för personer med rehabiliteringsbehov efter covid-19?
85	Samband/risk	Vad är orsaken till att vissa personer utvecklar långvariga symtom vid covid-19?
86	Samband/risk	Finns det samband med tidigare sjukdomar/tillstånd och långvariga symtom vid covid-19?
87	Samband/risk	Finns det samband mellan hur sjuk personen varit i det akuta skedet och förekomst av långvariga symtom vid covid-19?
88	Övrigt	Vilka risker finns det förknippade med för tidig/snabb återgång i arbete för personer med långvariga symtom vid covid-19?
89	Övrigt	Finns det likheter mellan andra sjukdomar och covid-19?
90	Övrigt	Vilken är kostnad-nytta av all forskning, interventioner och behandlingsstrategier vid covid-19?
91	Övrigt	Hur länge kan en person med långvariga symtom vid covid-19 smitta?
92	Övrigt	Hur kan den forskning som görs om sjukhusvårdade användas för gruppen långtidssjuka, icke sjukhusvårdade som drabbats av covid-19?
93	Övrigt	Hur påverkar Försäkringskassans regler och bedömningar tillfrisknande och rehabilitering för personer med långvariga symtom vid covid-19?
94	Övrigt	Hur påverkas relationer, föräldraskap och samliv av långvariga covid-19 symtom?
95	Övrigt	Hur påverkar språkbruket för att beskriva långdragna besvär efter covid-19 hur detta tillstånd hanteras av vården, Försäkringskassan och arbetsgivare?
96	Övrigt	Vad blir den ekonomiska konsekvenser för drabbad och samhälle långvariga covid-19 symtom?
97	Övrigt	Hur ser behovet av sjukskrivning ut för personer med långvariga symtom vid covid-19?

9. Diskussion

Det är i sig en svårighet att undersöka långvariga följder av en ny sjukdom och det finns dessutom ingen etablerad definition av vad långvariga symtom efter covid-19 är, varken i Sverige eller i den internationella litteratur som inkluderats här. Sjukdomsförloppet vid covid-19 kan också drabba patienter mycket olika, vilket gör att långvariga symtom både kan syfta på kvarstående följder efter tillfrisknande eller på en långvarigt pågående sjukdom. Kvarstående besvär för svårt sjuka patienter som vårdats på intensivvårdsavdelning kan också vara en följd av den krävande behandlingen. Exempel på det är besvär i svalg, luftstrupe eller stämband efter behandling med respirator [73].

Om avgränsningar

I den här rapporten gjordes en avgränsning till symtom som varat i minst sex veckor, baserat på beprövad erfarenhet. Det kan diskuteras vilken tidsperiod som är mest rimlig att studera. En jämförelse kan göras med hur långvarig smärta betraktas, där det finns exempel på att tre månader har använts som avgränsning [74]. Om den gränsen använts här hade ytterst få studier kunnat inkluderas.

Eftersom covid-19 är en mångfacetterad sjukdom gjordes litteratursökningen bred för att fånga så många publikationer som möjligt. Inga avgränsningar gjordes till några diagnoser eller behandlingar, så länge de handlade om symtom som varat minst 42 dagar. På grund av den höga vetenskapliga publikationstakten om covid-19 togs även hänsyn till korta redaktörstexter om de innehöll empiriskt material, trots den begränsade metodbeskrivningen. Det ledde till att ett stort antal vetenskapliga artiklar identifierades, men också till att flertalet exkluderades eftersom de handlade om andra viktiga aspekter som rör sjukdomen. Det gällde till exempel olika typer av behandlingar mot virusjukdomen, om antikroppar, sjukdomsförlopp, riskfaktorer, smittspridning och strategier för att minska smittspridning, utveckling av vaccin, pandemins påverkan på samhället och metodutveckling.

Även om så kallade pre-print (publicerade utan fackgranskning från tidskrifterna, peer review) identifierades i litteratursökningarna, har dessa inte bedömts för risk för systematiska fel och de ingår inte i resultatet utan nämns endast kort i avsnittet om kommande publikationer. Skälet är att innehållet kan komma att justeras och att det inte är givet att artikeln genomgår peer review och slutligen publiceras. Andra publikationer som inte inkluderats i resultatet är sådana som innehöll resultat från patienter som själva rapporterat sin diagnos (via web-enkäter och sociala medier).

Om andra studier

Trots att många studier exkluderats på grund av avgränsningarna i denna rapport finns det publikationer om rehabilitering av patienter med covid-19. Ett sätt att få tillgång till aktuella artiklar är via den internationella organisationen Cochrane Rehabilitation [75], som kontinuerligt publicerar en uppdatering av den vetenskapliga litteraturen på området. Den senaste versionen (september 2020) innehåller bland annat studier om sängläge vid intensivvård [76, 77], funktionsförmåga efter intensivvård [78], fysioterapeuters roll i slutenvård [79, 80], telemedicinsk rehabilitering för hjärtpatienter [81], patienter med andra sjukdomar (reumatism [82] och stroke [83]) och covid-19, om kognitiv störning [84, 85] samt om undernäring vid vård på sjukhus [86]. Dessa studier har inte inkluderats i resultatet, främst på grund av för kort uppföljningstid, publiceringsstatus eller att det var enstaka fallstudier.

Utöver detta finns även exempel på studier om förebyggande behandling, till exempel profylaktisk antikoagulantia mot trombosor [42] och inflammationshämmande läkemedel mot depression [87] samt en svensk fallstudie på barn [88].

Om långvariga symtom

De långvariga symtom som rapporterats har varit allmänna, som en känsla av trötthet eller allmänt försämrad hälsa, men även mer specifika, som bröstsmärtor eller hjärtklappning. I ett fåtal studier har både medicinska undersökningar och rapporterade upplevelser redovisats för samma patienter. Sådana studier kan ge intressanta uppgifter om eventuella medicinska orsaker till patienters rapporterade upplevelser av symtom.

När det gäller hur vanliga långvariga symtom är gjordes en uppskattning från de inkluderade studierna, där det framgår att andelen drabbade patienter varierat kraftigt, beroende på vilket symtom och vilka patienter som studerats. Trots att uppskattningen är osäker, bland annat eftersom informationen har samlats in på olika sätt, illustrerar det ändå det allmänna intrycket av att sjukdomen covid-19 drabbar olika personer på olika sätt. Intrycket förstärks av de få studier som även redovisat baslinjemätningar (från sjukdomsdebut eller inskrivning på sjukhus) där det för flera symtom framgår att färre personer rapporterat symtom vid uppföljningsmätningen. Det tyder på att långvariga symtom inte uppstår hos alla personer som drabbas av covid-19.

I samarbete med Socialstyrelsen undersöktes om uppgifter från Patientregistret kunde ge ett indirekt mått på förekomsten av långvariga symtom i Sverige, till exempel via vårdkonsumtion efter utskrivning från sjukhus. Ett flertal registerutdrag genomfördes, men inga uppgifter som bedömdes kunna ge ett trovärdigt mått på vårdkonsumtion kunde erhållas. Skälet var att de uppgifter som finns hittills antas ha påverkats av vårdens extraordinära belastning under den pågående pandemin, samt att covid-19 patienter som inte varit svårt sjuka ofta har hänvisats till primärvården. Patientregistret innehåller inte uppgifter från primärvården, vilket även har påtalats i tidigare rapporter [89]. I Patientregistret finns främst uppgifter om sjukdomar och behandlingar, men bara från slutna vård och specialiserad öppenvård. Där finns inte heller några uppgifter om symtom. På sikt kan ändå uppgifter om symtom vid eller efter covid-19 komma att sammanställas, då nya ICD-10 koder som införts av WHO har börjat användas i Sverige [90].

Flertalet patienter som studerats hade vårdats på sjukhus och i några fall redovisades resultat från både vanlig vårdavdelning och intensivvårdsavdelning. Ingen av de inkluderade studierna har syftat till att studera skillnader mellan kön, åldersgrupper eller personer med funktionsnedsättningar. Däremot har enstaka studier särredovisat resultat för kön och ålder, men ingen samlad bild har erhållits om skillnader i symtom.

Om fortsatt arbete

Den vetenskapliga aktiviteten inom området är hög och det finns ett stort antal pågående eller planerade studier. En svårighet i arbetet med att sammanställa de pågående studierna var avsaknaden av detaljer i de poster som finns tillgängliga i exempelvis clinical trials eller andra databaser. Exempelvis angavs inte alltid uppföljningstiden för olika utfall eller så var populationen inte helt tydligt definierad. Vi har i denna rapport därför valt en generös hållning och tagit med de studier som skulle kunna vara relevanta, även om vissa detaljer saknats.

Det är rimligt att anta att kunskapen om infektionssjukdomen covid-19 kommer att öka under de närmaste åren, inte minst vad gäller långvariga symtom. Det finns dock ett fortsatt behov av studier

gällande behandling och rehabilitering av långvariga symtom vid covid-19. Utöver det visar resultatet att en majoritet av de identifierade studierna rör personer över 18 år, vilket gör att det kan behövas studier på barn med långvariga symtom. Det saknas även studier för personer som har funktionshinder och personer med vissa typer av samsjuklighet. Det finns dock stora studier där delpopulationer kan komma att redovisas. I Sverige pågår flera studier som relaterar till frågorna i denna rapport. Även här fokuserar de flesta studier på förekomst av symtom och färre studier på behandling och rehabilitering.

I denna rapport presenteras ett delresultat av den inventering av forskningsfrågor på området som samlats in. I ett fortsatt arbete kommer SBU låta personer som drabbats av tillståndet, anhöriga och vårdpersonal gemensamt genomföra en prioritering över vilka av dessa forskningsfrågor de anser är viktigast. Resultatet av det projektet planeras att publiceras under våren 2021. Vid en snabb internationell utblick (där bland annat forskningsfinansiärs- nätverket EVIR kontaktades) har vi kunnat identifiera en publicerad artikel som lyfter framtida forskningsbehov vid covid-19 [10], samt samlad information om långvariga symtom från NIHR [64] som också lyfter behovet av ytterligare forskning på området.

Slutligen, resultatet visar att olika långvariga symtom vid covid-19 har rapporterats, men att få studier finns om behandling och rehabilitering samt om långvariga symtom hos patienter som inte vårdats på sjukhus. Det saknas fortfarande kunskap om långtidsförloppet vid covid-19 och kliniska problem kvarstår, men den vetenskapliga aktiviteten är för närvarande hög både i Sverige och internationellt. Rimligen bör en senare genomgång av det vetenskapliga underlaget kunna svara på fler frågor som rör vård av patienter med långvariga symtom vid covid-19. SBU hoppas trots det, att denna rapport kan ge ett underlag inför det fortsatta arbetet, både för bästa behandling och för vilka åtgärder svensk sjukvård kan behöva vidta.

10. Medverkande

Projektgrupp

Sakkunnig

Judith Bruchfeld, överläkare, Karolinska universitetssjukhuset

SBU

Elizabeth Åhsberg, projektledare
Marie Österberg, biträdande projektledare
Irene Edebert, medverkande
Christel Hellberg, medverkande
Laura Lintamo, medverkande
André Sjöberg, medverkande
Nils Stenström, medverkande
Ann Kristine Jonsson, informationsspecialist
Irimi Åberg, projektadministratör
Pernilla Östlund, projektansvarig chef

Samråd med andra myndigheter

Socialstyrelsen

Anders Jacobsson, statistiker
Alexandra Karlén, utredare
Ulf Törnebladh, medicinskt sakkunnig

Vetenskapsrådet

Christian Thörn, forskningssekreterare

Granskare

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

Externa granskare

Fredrik Månsson, överläkare, Skånes universitetssjukhus
Kristian Borg, överläkare, Enheten för Rehabiliteringsmedicin, inst Kliniska Vetenskaper. Danderyds sjukhus

Särskilda granskare från SBU:s vetenskapliga råd

Jan Holst, Malmö och Lunds universitet
Ulrik Kihlbom, Uppsala universitet
Britt-Marie Stålnacke, Umeå universitet

Bindningar och jäv

Sakkunniga och externa granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

11. Referenser

1. SBU. Delredovisning Vetenskapligt stöd - långvariga symtom vid covid-19. Stockholm: Statens beredning för social och medicinsk utvärdering (SBU); 2020. SBU-rapport nr 319.
2. Folkhälsomyndigheten. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2020. [cited 2020 nov 26] Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>
3. Socialstyrelsen. Statistik om covid-19. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. [cited 2020 nov 26]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/>
4. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. 2020 25 oktober.
5. Folkhälsomyndigheten. Skattning av letaliteten för covid-19 i Stockholms län. 2020. Report No.: 20094-1.
6. Cirulli E, Schiabor Barrett KM, Riffle S, Bolze A, Neveux I, Dabe S, et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. medRxiv. 2020:2020.10.07.20208702.
7. Lambert NJSC. COVID-19 “Long Hauler” Symptoms Survey Report. Indiana University School of medicine; 2020.
8. Sudre C, Muray B, Varsavsky T, Graham M, Penfold R, Bowyer C, et al. Attributes and predictors of 1 Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. pre-print. 2020.
9. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T, et al. Extrapulmonary manifestations of covid-19. Nat Med. 2020;26:1017-32.
10. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, AC K, Bruchfeld J, Runold M, et al. Long-term consequences of covid-19: research needs. Lancet Infect Dis. 2020;doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5.
11. Rogers J, Chesney E, Oliver D, Pollak T, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the covid-19 pandemic. Lancet. 2020;7.
12. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, Tuman H, Otto M. Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. J Neurol. 2020;25:25.
13. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews 2016;5.
14. SBU. Bedömning av randomiserad studie. Stockholm: Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering; 2020. [citet 2020 nov 26]. Available from: https://www.sbu.se/contentassets/72c31710438c4041b30e74dd680b6765/bedomning_randomiserad_studie.pdf
15. SBU. Bedömning av icke-randomiserad studie. Stockholm: Statens Beredning för medicinsk och social Utvärdering; 2020 [cited 2020 nov 26]. Available from: https://www.sbu.se/contentassets/361df13fe6ca40c78a03112f2e1f15eb/bedomning_icke_randomiserad_studie_retrospektiv_prospektiv_itt.pdf
16. Vetenskapsrådet. Kliniska studier rörande covid-19. 2020.
17. JLA. James Lind Alliance. Southampton: The James Lind Alliance; 2020. [cited 2020 nov 26]. Available from: <https://www.jla.nihr.ac.uk/>
18. Huang L, Zhao P, Tang D, Zhu T, Han R, Zhan C, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;12:12.

19. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21:163.
20. Zheng J, Zhou R, Chen F, Tang G, Wu K, Li F, et al. Incidence, clinical course and risk factor for recurrent PCR positivity in discharged COVID-19 patients in Guangzhou, China: A prospective cohort study. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [electronic resource]. 2020;14:e0008648.
21. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study: A brief title: Cerebral Changes in COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2020;25.
22. Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L, Lu C, Wei X, et al. The Clinical Features and Outcomes of Discharged Coronavirus Disease 2019 Patients : A Prospective Cohort Study. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians.* 2020.
23. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020;25:100463.
24. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2020.
25. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngology Head & Neck Surgery.* 2020;2:02.
26. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2020.
27. 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;30:30.
28. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mule G, et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: a cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol.* 2020;25:25.
29. Vaira LA, Hopkins C, Petrocelli M, Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Salzano G, et al. Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a 60-day objective and prospective study. *J Laryngol Otol.* 2020:1-7.
30. Denina M, Pruccoli G, Scolfaro C, Mignone F, Zoppo M, Giraudo I, et al. Sequelae of COVID-19 in Hospitalized Children: A 4-Months Follow-Up. *The Pediatric infectious disease journal.* 2020.
31. Doyle AJ, Thomas W, Retter A, Besser M, MacDonald S, Breen KA, et al. Updated hospital associated venous thromboembolism outcomes with 90-days follow-up after hospitalisation for severe COVID-19 in two UK critical care units. *Thromb Res.* 2020;196:454-6.
32. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2020;30:30.
33. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology.* 2020;27:27.
34. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Muller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med.* 2020;174:106197.

35. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Bot AL, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;24:24.
36. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufiles E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.* 2020.
37. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol.* 2020.
38. Cramer GAG, Bielecki M, Züst R, Buehrer TW, Stanga Z, Deuel JW. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(36).
39. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood.* 2020;136:1342-6.
40. Chang M, Park D. Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder after Coronavirus Disease. *ResearchSquare.* 2020.
41. Chang M, Park D. Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder after Coronavirus Disease. *Healthcare* 2020;8.
42. Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood.* 2020;136:1347-50.
43. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166.
44. Liam T, Adam HD, Karen J, Jean D, Rachel K, Fiona G, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15.
45. Wang Q, Yao Y, Song J, Wang Q, Xu L, Bao Z, et al. Kinetic changes in virology, specific antibody response and imaging during the clinical course of COVID-19: A descriptive study. *BMC Infect Dis.* 2020;20.
46. Jia S, Yi-Ke D, Hai W, Zhi-Chao W, Bo L, Jin M, et al. Self-reported taste and smell disorders in patients with COVID-19: distinct features in China. *medRxiv.* 2020.
47. Lanza E, Profili M, Bolengo I, Santonocito O, Muglia R, Lisi C, et al. COVID-19 lung alterations still evident at 60-day follow-up chest CT in asymptomatic patients despite negative rRT-PCR testing. *ResearchSquare.* 2020.
48. David TA, Fergus WH, Alice M, Anna M, Jason V, Marie A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort. *medRxiv.* 2020.
49. Liang j, Liu G, Yu S, Yang Y, Li Y, Tian H, et al. 74 Days Dynamic Changes of Chest CT Images of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hebei Province, China. *ResearchSquare.* 2020.
50. Wang H, Li R, Jiang H, Yan Z, Tao X, Li H, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiac magnetic resonance imaging. *ResearchSquare.* 2020.
51. Weerahandi H, Hochman KA, Simon E, Blaum C, Chodosh J, Duan E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *MedRxiv : the Preprint Server for Health Sciences.* 2020;14:14.

52. Ye T, Fan Y, Liu J, Yang C, Huang S, Xiong B. Follow-up Chest CT findings from discharged patients with severe COVID-19: an 83-day observational study. ResearchSquare. 2020.
53. C N, Lakey S, McMahon S, Downey M, Duncan M, Hewitt J, et al. Clinical characteristics and post-intensive care outcomes of COVID-19 pneumonia. ResearchSquare. 2020.
54. Daniel Eugene C, Amar P, Jeffrey MD, Alex BD, Kristen G-D, Frank AF, et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluated Through scrEening Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR). medRxiv. 2020.
55. Flavia I, Joao CSB, Tatiana B, Beatriz Z, Fabio EL, Julio T, et al. Post-infection depression, anxiety and PTSD: a retrospective cohort study with mild COVID-19 patients. medRxiv. 2020.
56. Hadar K, Kim A, Noam K, Yuval B, Ran N-P, Mordechai M, et al. Onset, duration, and persistence of taste and smell changes and other COVID-19 symptoms: longitudinal study in Israeli patients. medRxiv. 2020.
57. Lechien J, Chiesa-Estomba C, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and Recovery of Olfactory Dysfunction in 1,363 patients with coronavirus disease 2019: A Multicenter Longitudinal Study. ResearchSquare. 2020.
58. Eiros R, Barreiro-Perez M, Martin-Garcia A, Almeida J, Villacorta E, Perez-Pons A, et al. Pericarditis and myocarditis long after SARS-CoV-2 infection: a cross-sectional descriptive study in health-care workers. medRxiv. 2020:2020.07.12.20151316.
59. Mathieu FB, Michele R, Anupam G, Alison XC, Christine YB, Davey S. Subclinical ocular inflammation in persons recovered from ambulatory COVID-19. medRxiv. 2020.
60. Raul M, Vicent B-M, Sussy Carolina L, Itziar E, Ana L, Paula G-J, et al. Short-term Neuropsychiatric Outcomes and Quality of Life in COVID-19 Survivors. medRxiv. 2020.
61. Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Decker G, Rizza S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long covid. pre-print. 2020.
62. Chopra V, Flanders S, O'Malley M, Malani A, Prescott H. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. Ann Intern Med. 2020.
63. Raman B, Cassar M, Tunnicliffe E, Filippini N, al e. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. medRxiv. 2020.
64. NIHR. Living with Covid19. London: National Institute for Helth Research; 2020 [updated 15 october 2020]. Available from: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/>
65. Rennes University H. Functional and Respiratory Rehabilitation and Nutritional Care of COVID-19 Patients (RECOVER-19)2020 2020.
66. Intensive Care Unit specific Virtual Reality (ICU-VR) to improve psychological impairments in survivors of COVID-19; a multicentre, randomised controlled trial. 2020.
67. Washington University School of M. Coronavirus Smell Therapy for Anosmia Recovery2023 2023.
68. Groupe Hospitalier Paris Saint J, Centre Hospitalier de Versailles André M, Centre Hospitalier Victor D, Groupe Hospitalo-Universitaire P. Effectiveness of an Exercise Re-training Program on Dyspnea in Patients After Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Severe COVID-19 Pneumonia in Post-ICU. 2021.
69. Assistance Publique - Hôpitaux de P, Boehringer I. Nintedanib for the Treatment of SARS-Cov-2 Induced Pulmonary Fibrosis. 2021.
70. Benha U. Corticosteroid Nasal Spray in COVID-19 Anosmia2020 2020.

71. Istanbul Bilgi U. Pulmonary Rehabilitation in Post-Acute Period of COVID-19 Infection 2020 2020.
72. Rashad A. Short Term Low Dose Corticosteroids for Management of Post covid19 Pulmonary Fibrosis. South Valley University: Clinical Trials gov.; 2020.
73. Miller B, Tomari C, Miu K, Slack A, Murphy P, Ahmed I, et al. Airway, voice and swallow outcomes following endotracheal intubation and mechanical ventilation for COVID-19 pneumonitis: preliminary results of a prospective cohort study. pre-print. 2020.
74. Socialstyrelsen. Vården vid trafikskador med långvariga smärttillstånd. 2017. Report No.: 2017-12-3.
75. Cochrane Rehabilitation. REH-COVER - Rapid living Systematic Reviews. London: Cochrane; 2020. [cited 2020 nov 26]. Available from: <https://rehabilitation.cochrane.org/covid-19/reh-cover-rapid-living-systematic-reviews>
76. Bellinghausen A, LaBuzetta J, Chu F, Novelli F, Rodelo A, Owens R. Lessons from an ICU recovery clinic: two cases of meralgia paresthetica after prone position to treat covid-19-associated ARDS and modification of unit practices. Critical Care. 2020;24.
77. Hallifax R, Porter B, Elder P, Evans S, Turnbull C, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. BMJ Open Respiratory Research. 2020;7.
78. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. Intensive Care Med. 2020;46:2083-5.
79. Gaspari C, Assumpção I, Freire R, Silva A, Santiso C, Jaccoud A. The First 60 Days: Physical Therapy in a Neurosurgical Center Converted Into a COVID-19 Center in Brazil. The American Physical Therapy Association. 2020;pre-print.
80. Johnson J, Lapin B, Green K, Stilphen M. Frequency of Physical Therapist Intervention Is Associated With Mobility Status and Disposition at Hospital Discharge for Patients With COVID-19. The American Physical Therapy Association. 2020;pre-print.
81. Nakayama A, Takayama N, Kobayashi M, Hyodo K, Maeshima N, Takayuki F, et al. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era. Environmental Health and Preventive Medicine. 2020;25.
82. So H, Mak J, So J, Lui G, Lun F, Lee J, et al. Incidence and clinical course of COVID-19 in patients with rheumatologic diseases: A population-based study. Semin Arthritis Rheum. 2020;50:885-9.
83. de Havenon A, Yaghi S, Mistry E, Delic A, Hohmann S, Shippey E, et al. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke patients with COVID-19: prevalence, demographics, and outcomes. NeuroIntervent Surg. 2020;12:1045-8.
84. Negrini F, Ferrario I, Mazziotti D, Berchicci M, Bonazzi M, de Sire A, et al. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation. Arch Phys Med Rehabil. 2020;in press.
85. Ticinesi A, Cerundolo N, Parise A, Nouvenne A, Prati B, Guerra A, et al. Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital. Aging Clin Exp Res. 2020;32:2159-66.
86. Pironi L, Sasdelli A, Ravaioli F, Baracco B, Battaiola C, Bocedi G, et al. Malnutrition and nutritional therapy in patients with SARS-CoV-2 disease. Clin Nutr. 2020;in press.
87. Benedetti F, Mazza M, Cavalli G, Ciceri F, Dagna L, Rovere-Querini P. Can Cytokine Blocking Prevent Depression in COVID-19 Survivors? Journal of neuroimmune pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology. 2020.

88. Ludvigsson J. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. in press. 2020.
89. Socialstyrelsen. Om övergångar mellan sluten vård och öppen vård och omsorg. 2017. Report No.: 2017-1-13.
90. Socialstyrelsen. Klassificering och koder. Stockholm: Socialstyrelsen. 2020. [cited 2020 nov 26]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/utveckla-verksamhet/e-halsa/klassificering-och-koder/>