

Symtom efter den akuta fasen av covid-19 vs rapporterade av covid-19 negativa kontroller – en levande systematisk översikt delrapport 2

Symptoms after the acute phase of covid-19 vs
in covid-19 negative controls – a living systematic review part 2

- Mei Li, Rolf Ahlzen, Louise Olsson
HTA-enheten, Camtö

Följande personer har även bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket, Örebro universitet

Klinisk effekt: Mei Li MD, PhD, Rolf Ahlzen MD, PhD, Louise Olsson MD, PhD

Etik: Rolf Ahlzen

Layout: Camilla Mortyr, Regionservice Stab, Region Örebro län

Tack till överläkare Lars Henning, Kvinnokliniken, Västmanlands sjukhus för värdefulla synpunkter under arbetets gång.

Samtliga författare rapporterar avsaknad av jäv i relation till rapportens innehåll.

Intern granskning

Lars Breimer, MD, PhD, Camtö.

Nousios Petros, MPH, Camtö FOU

Extern granskning

David Iggman, MD, PhD, distriktsläkare och chefläkare, Region Dalarna.

Externa granskare bidrar med värdefulla synpunkter till att höja kvaliteten på Camtö:s rapporter.

Ansvaret för den slutgiltiga utformningen av rapporten tillfaller dock enbart Camtö.

För vidare kontakt och frågor: mei.li@regionorebrolan.se

Rapporten publiceras på

<https://www.regionorebrolan.se/camto>



HTA-enheten Camtö

Universitetssjukhuset Örebro

701 85 Örebro

Mailadress: camto@regionorebrolan.se

Publicerad 2022-09-05

Översikt HTA-metod

- ✓ PICO
- ✓ Systematisk litteratursökning
- ✓ Sökmall redovisas
- ✓ Flödesschema
- Relevansgranskning SÖ
- ✓ Relevansgranskning primärstudier
- ✓ Redovisning av studier exkluderade på fulltextnivå
- Kvalitetsgranskning SÖ
- ✓ Kvalitetsgranskning primärstudier
- ✓ Tabellering av extraherade data
- ✓ Narrativ analys
- Metaanalys
- GRADE
- ✓ Kunskapsluckor identifierade
- ✓ Etik
- Hälsoekonomi
- ✓ Pågående studier
- Expertmedverkan
- ✓ Intern granskning
- ✓ Extern granskning

Innehåll

Abstract	6
Populärvetenskaplig sammanfattning	7
I Praxiskartläggning	8
2 Systematisk litteraturöversikt	13
2.1 Introduktion	13
2.2 Metod	14
2.3 Resultat	16
2.4 Diskussion	25
3 Etik	31
4 Sammanfattande diskussion	34
Appendices	38
Appendix 1. Litteratursökning.....	38
Appendix 2. Exkluderade studier.....	40
Appendix 3. Symtom rapporterade av patienter som sjukhusvårdats på grund av covid-19 efter > 4 veckor och av covid-19 negativa kontroller från slutenvården	42
Appendix 4. Symtom rapporterade av patienter som handlagts i öppenvården på grund av covid-19 efter > 4 veckor och av covid-19 negativa kontroller från öppenvården.....	43
Appendix 5. Påträffade studier som kartlagt undersökningsfynd hos patienter som haft covid-19 i jämförelse med kontroller	46
Appendix 6 Pågående primärstudier och systematiska översikter.....	51

Förkortningar

AOR	Adjusted odds ratio
CI	Confidence interval
Covid-19	Coronavirus disease 2019
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
POTS	Posturalt ortostatiskt takykardisyndrom
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification
ns	not significant
RT-PCR	Reverse transcription polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Abstract

Background

This is part 2 of a living systematic review (LSR) on symptoms reported after the acute phase of covid-19 compared to controls.

Methods

A second literature search in four databases using the same search strings as in September, 2021 was done 14th of December, 2021. Relevant studies were selected, assessed for risk of bias and data extracted. A statistical synthesis was not applicable and a narrative summary followed.

Results

Out of 1007 unique publications, six studies were included, and three had low risk of bias. This involved first, a large study based on a national U.S. registry that reported the incidence of symptoms 3-6 months after covid-19 was higher compared to after the flue. Secondly, a Swedish study found non-hospitalised covid-19 patients reported symptoms more frequently compared to controls but the frequency declined in both groups over time. At 8 months, the largest difference remained for loss of smell and taste. Thirdly, a French study reported the presence of long-term symptoms was more strongly associated with self-assessment of previous covid-19 than the presence of antibodies.

In total, this LSR have identified seven relevant studies and three studies that compared the frequency of symptoms at more than one occasion. In general, symptoms of covid-19 subside and the difference of frequency between covid-19 patients and controls narrowed with time, but possibly more slowly for impaired smell/taste. Hospitalized covid-19 patients reported long-term symptoms more frequently than non-hospitalized.

Conclusion

The findings of studies on the frequency of symptoms, at this stage, are not enough to support the existence of a specific long-term condition after covid-19, as compared with covid-19 negative controls. Based on the available evidence, it seems more plausible that, in most cases, symptoms will be self-limiting, similar to those after other viral infections.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Detta är delrapport 2 av en levande systematisk översikt om symtom efter den akuta fasen av covid-19. Delrapport 1 publicerades på Camtö:s hemsida i januari 2022. Syftet är att jämföra hur stor andel av covid-19 patienter som rapporterar symtom i efterförloppet av sjukdomen i jämförelse med en grupp som inte haft covid.

Metod

Litteratursökning i fyra databaser med samma söksträngar som använts i september 2021 upprepades i december 2021 för att fånga upp nya publicerade studier. Urval, granskning och sammanställning gjordes som i delrapport 1.

Resultat

I denna omgång inkluderades sex relevanta studier, varav tre bedömdes som tillförlitliga:

- En studie från USA visade att patienter som haft covid-19 rapporterade symtom i större utsträckning än de som haft influensa efter 3-6 månader.
- En svensk studie visade att bland patienter med antikroppar mot rapporterade en högre andel symtom än bland de utan antikroppar men andelen som rapporterade minskade i bägge grupperna. Efter 8 månader var skillnaden störst för nedsatt lukt (9 % i covid-gruppen och 0,5 % bland kontroller); för övriga symtom var skillnaden liten.
- En studie från Frankrike visade att långtidssymtom oftare rapporterades av individer som själva bedömde att de haft covid-19, oavsett vad de hade för resultat på ett antikroppstest.

Sammanlagt i delrapport 1 och 2 har sju tillförlitliga studier nu påträffats. Resultaten pekade mot att andelen som rapporterar symtom efter covid-19 med tiden närmar sig andel som rapporterar symtom bland de som inte haft covid. Det förefaller gå mer långsamt för lukt/smakpåverkan. Patienter som vårdats inneliggande för covid-19 rapporterar symtom i högre utsträckning än de som vårdats hemma.

Slutsats

Utifrån de studier som påträffats hittills och som kartlagt symtom bland individer som haft covid-19 i jämförelse med kontroller som inte haft infektionen förefaller det mer troligt att kvarvarande symtom kommer att klinga av med tiden, i likhet med efter andra virusinfektioner. Utifrån denna kartläggning bedöms underlaget i nuläget otillräckligt för att slå fast förekomsten av ett specifikt sjukdomstillstånd efter covid-19.

I Praxiskartläggning

1.1 Diagnoskoder

Under våren 2020 noterades de första patienter som rapporterade kvarstående långvariga symptom efter covid-19. I juni 2020 började Socialstyrelsen använda diagnosen Z86.1A, covid-19 i den egna sjukhistorien. I oktober 2020 infördes diagnoskoden U09.9, postinfektiöst tillstånd efter covid-19, vilken kompletterade och delvis ersatte koden Z86.1A. En förutsättning för att använda U09.9 är att patienten tidigare har genomgått covid-19 och att patienten inte längre anses ha covid-19. Från 1 januari 2021 upphörde diagnoskoden Z86.1A att gälla och ersattes med diagnoskoden U08.9, covid-19 i den egna sjukhistorien [1].

Enligt WHO kan koden U 09.9 för postcovid användas för kvarstående eller sena besvär efter att den akuta infektionen har gått över, vanligtvis 3 månader efter uppkomsten av covid-19 och med symptom som kvarstår i minst 2 månader och inte kan förklaras med alternativa diagnoser [2].

1.2 Användning av diagnosen postcovid U09.9 i Sverige

Antal unika individer som fått diagnosen U09.9 i slutenvård eller specialiserad öppenvård fram till 8 mars 2022 var 7142 [3]. Per 1000 invånare noteras högst andel i Östergötland och lägst i Gävleborg. (Tabell 1). Det saknas motsvarande individbaserad statistik från primärvården (se nedan).

Tabell 1 Antal individer och antal/1000 som diagnosticerats med postinfektiöst tillstånd efter covid-19 (U09.9) och antal sjukdomsfall med covid-19/1000 och per län fram till 8 mars 2022

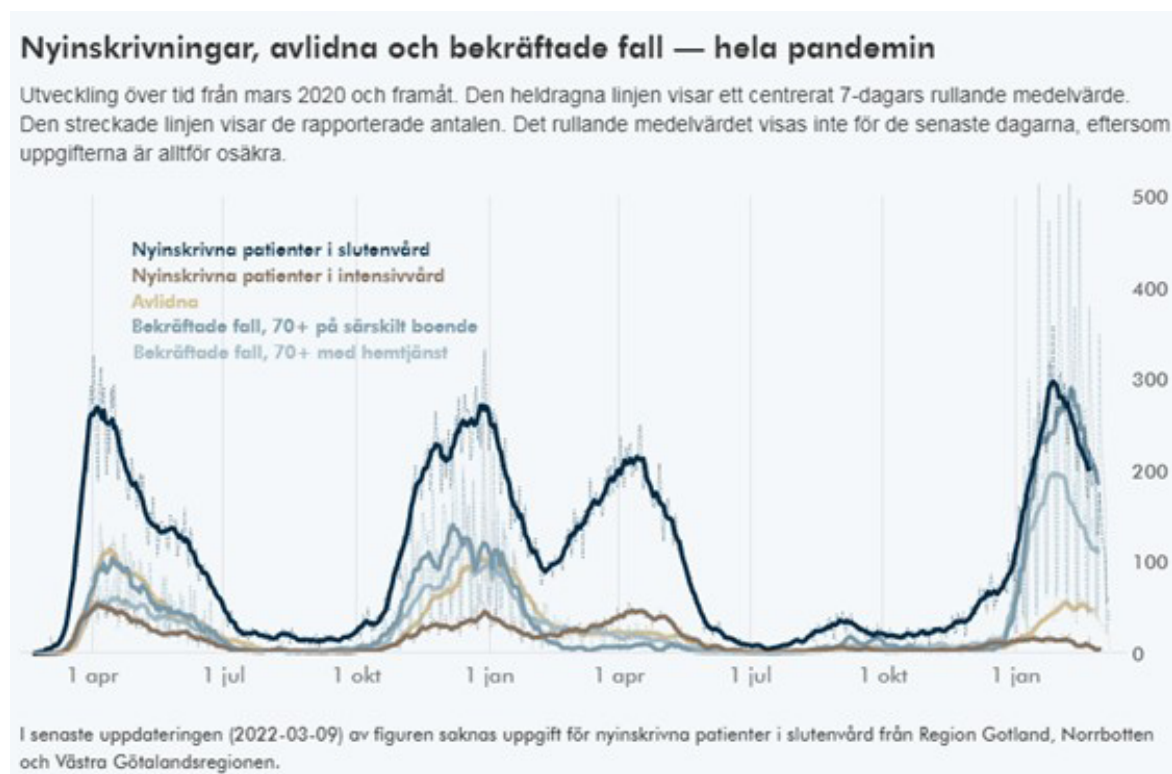
Region	Diagnos U 09.9		Antal fall av covid-19 per 1000 invånare
	Absolut antal (n)	per 1000	
Stockholm	2 251	0,932037	237
Uppsala	200	0,506296	228
Södermanland	143	0,473822	209
Östergötland	824	1,754296	201
Jönköping	209	0,569383	235
Kronoberg	147	0,722927	241
Kalmar	124	0,501669	242
Gotland	52	0,852445	188
Blekinge	83	0,522219	184
Skåne	802	0,571867	242
Halland	202	0,593693	308
Västra Götaland	583	0,334124	249
Värmland	164	0,579104	226
Örebro	161	0,524786	298
Västmanland	150	0,537698	270
Dalarna	244	0,846085	238
Gävleborg	84	0,291903	254
Västernorrland	270	1,105683	215
Jämtland	120	0,908719	247
Västerbotten	187	0,681082	204
Norrbotten	152	0,608748	192
Summa/medelvärde	7 152	0,684	234

Källa [3, 4]

Antal individer med diagnosticerad covid-19 per 100 000 fram till 8 mars 2022 i relation till antal individer med diagnosticerad postcovid per 1000 fram till samma datum per region uppvisade ett mycket svagt negativt och icke-signifikant samband (Spearman's korrelationskoefficient -0.32 ; $p=0.17$).

1.3 Diagnostik av postcovid tidsmässigt i relation till covid-19

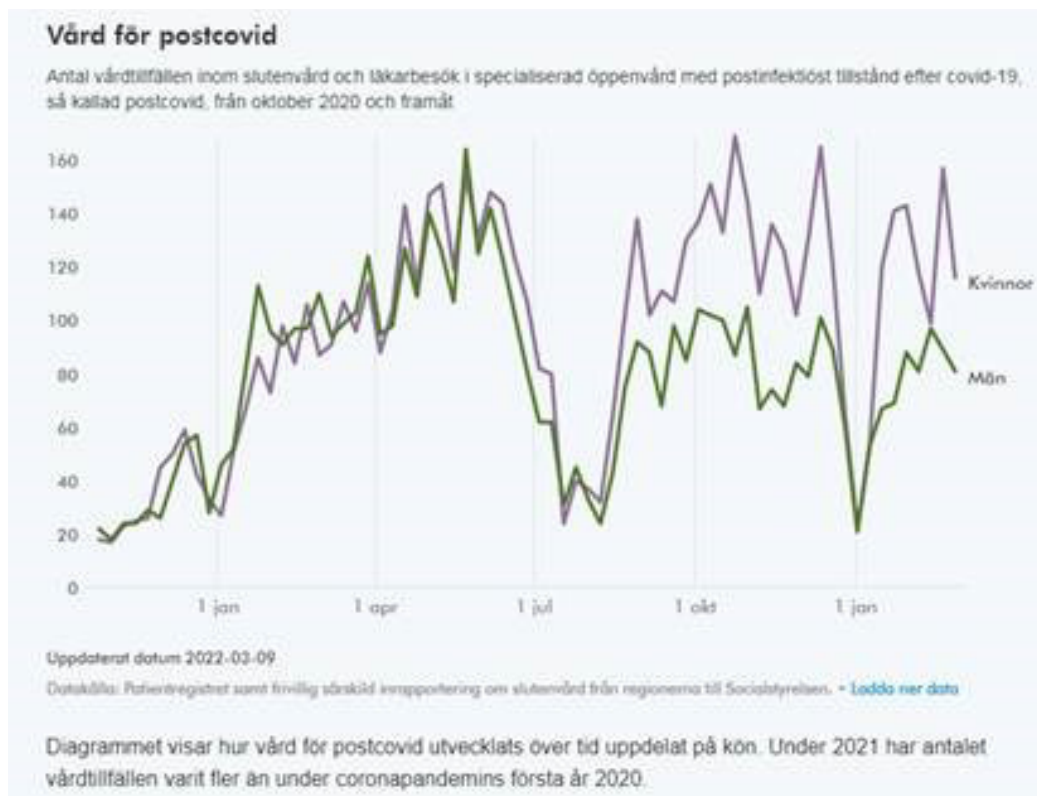
Sverige har drabbats av tre större vågor av covid-19; våren 2020, en andra bifasisk våg under höst-vinter-vår 2021 och en tredje våg från december 2021-febr 2022 (Figur 1).



Figur 1 Patienter med covid-19 i slutenvård, på IVA och dödsfall (t.o.m. 9 mars 2022)

Källa [3]

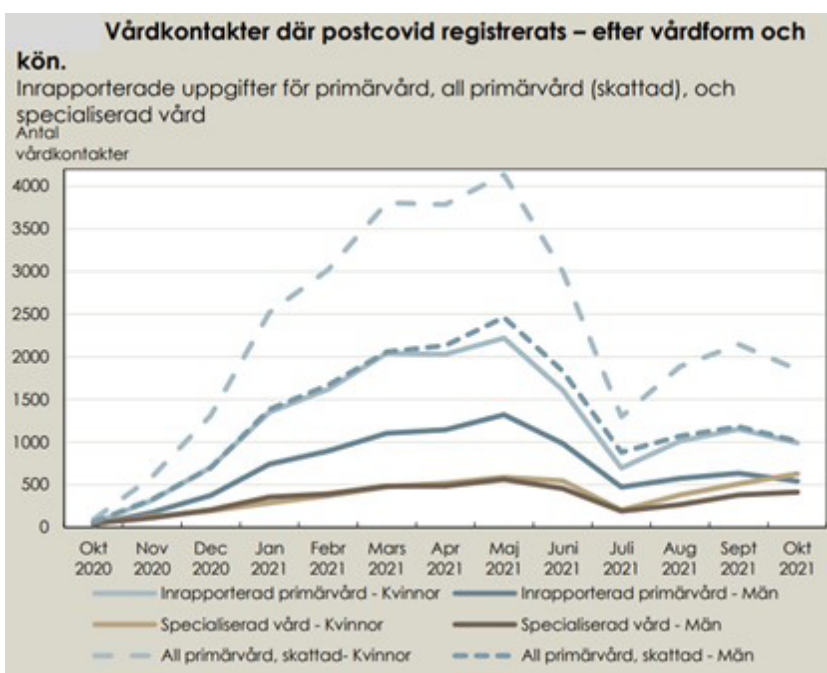
Antal vårdtillfällen inom slutenvård och specialiserad öppenvård med postcovid U09.9 diagnosen redovisas i Figur 2. Det noteras en kraftig uppgång under första halvåret 2021 som sammanfaller med den bifasiska andra vågen av covid-19 infektion (Figur 1). Det noteras här att män och kvinnor har en mycket likartad utveckling. I samband med att den andra vågen klingar av avtar också antalet patienter i specialiserad öppenvård med postcovid. Under sommaren tillkommer mycket få patienter. Detta kontrasterar mot det stora antalet covid-19 fall under höst-vinter-vår 2020-2021. Efter sommaren börjar postcovid ånyo öka från augusti och når samma intensitet som under första halvåret för kvinnor medan män diagnosticeras i mindre omfattning.



Figur 2 Postcovid U09.9 i slutenvård och specialiserad öppenvård under år 2021 (okt. 2020 t.o.m. 9 mars 2022)

Källa [3]

Det saknas individbaserad statistik för postcovid U09.9 i primärvården. Socialstyrelsens uppskattar att 16 000 individer fått diagnosen genom primärvårdskontakter men det går inte att direkt addera antalet till de som fått diagnoser i specialiserad slutenvård. Ett liknande mönster som för specialistvården med en nedgång av antalet kontakter för postcovid i primärvården noteras under sommaren 2021 (Figur 3).



Figur 3 Postcovid U09.9 i primärvården (skattad) och i specialiserad vård

Källa [5]

De vanligaste diagnosgrupperna som rapporterats tillsammans med U09.9 utgörs till stor del av ospecifika symtom (Tabell 2). Påverkan på lungfunktion/andning är det vanligaste symtomet (ref 3).

Tabell 2 Vanligaste diagnosgrupper som rapporterats tillsammans med U09.9 (postinfektiöst tillstånd efter covid -19) för 7 142 patienter under perioden 16 oktober 2020 till 8 mars 2022 i Sverige. Varje patient kan ha fått mer än en tilläggsdiagnos.

Diagnosgrupp (ICD-10-SE)	Antal patienter	%**
Lungfunktion/andning	2946	41
Hjärntrötthet/kognitiv nedsättning	2182	31
Smärta	1065	15
Hjärtklappning/POTS	736	10
Kol/Astma	522	7
Pneumoni	384	5
Njurbesvär	313	4
Lukt/Smak	254	4
Neurologiska besvär	233	3
Sömnpromblem	219	3
Feber	214	3
Yrsel/Illamående	211	3
Depression/Ångest	197	3

**Procentuell andel av antal unika individer med diagnos U09.9
Källa [3]

1.4 Varianter av coronavirus som orsakar covid-19

I slutet av 2019 upptäcktes ett nytt coronavirus i Kina, vid namn SARS-CoV-2, som sedan spreds globalt. Den 31 januari, 2020 påvisades det första fallet i Sverige. Sedan december 2020 har nya varianter av SARS-CoV-2 påträffats, varav fem är virusvarianter av särskild betydelse och har fått stor spridning globalt. Gamma är den enda variant av SARS-CoV-2 som inte drabbat Sverige (Tabell 3).

Tabell 3 Varianter av SARS-CoV-2 och tidsperiod för förekomst i Sverige

SARS-CoV-2	Tidigast fall	Högst antal fall	Sista fall
Ursprunglig stam	31 januari 2020	23 december 2020	-
Alfa	före 1 februari 2021	5 april 2021	30 augusti 2021
Beta	före 1 februari 2021	-	30 augusti 2021
Gamma	-	-	30 augusti 2021
Delta	29 mars 2021	22 november 2021	7 februari 2022
Omikron	8 november 2021	31 januari 2022	-

Källa [6]

1.5 Vaccination

Vaccination mot covid-19 inleds i Sverige december 2020. Fram till vecka 49, 2021 hade 80 % av Sveriges befolkning 12 år och äldre fått minst 2 doser av covid-19-vaccin (Pfizer/BioNTech, Moderna, Oxford/AstraZeneca)[7].

Referenser

1. Socialstyrelsens. Kodning-av-covid-19: Koder ur ICD-10-SE och KVÅ samt information om DRG (2021-06-17). 2021:20. Epub Version 3.7. doi: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/klassifikationer-och-koder/kodning-av-covid-19.pdf>.
2. Joan B Soriano, Maya Allan, Carine Alsokhn, Nisreen A Alwan, Lisa Askie, Hannah E Davis, et al. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. World Health Organization (WHO). 2021:27. doi: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1.
3. Socialstyrelsen. Statistik om covid-19 Stockholm, Sweden: Socialstyrelsen; 2022 [updated 2022-03-23; cited 2022 March 29]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/>.
4. Folkhälsomyndigheten. Bekräftade fall av covid-19 i Sverige [Folkhälsomyndigheten]. Folkhälsomyndigheten; 2022 [updated 2022-03-23; cited 2022 29 March]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/09f821667ce64bf7be6f9f87457ed9aa>.
5. Socialstyrelsen. Statistik om postcovid i primärvård och specialiserad vård. 2022:6. doi: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/statistik/2022-2-7778.pdf>.
6. Folkhälsomyndigheten. Statistik om SARS-CoV-2 virusvarianter av särskild betydelse Stockholm, Sweden: Folkhälsomyndigheten; 2022 [updated 2022-04-22; cited 2022 March 29]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/sars-cov-2-virusvarianter-av-sarskild-betydelse/>.
7. Folkhälsomyndigheten. Statistik för vaccination mot covid-19. Stockholm, Sweden: Folkhälsomyndigheten; 2022 [updated 2022-04-14; cited 2022 March 29]. Available from: <https://experience.arcgis.com/experience/6df5491d566a44368fc721726c274301>.

2 Systematisk litteraturoversikt

2.1 Introduktion

I januari 2022 publicerade Camtö den första delen av en levande systematisk översikt om symtom efter den akuta fasen av covid-19 i jämförelse med vad som rapporteras av kontroller [1]. Ett förvånansvärt litet antal publikationer påträffades och de slutsatser som kunde dras begränsades till att det föreföll finnas ett naturlförlopp med förbättring över tid, samt att påverkan på lukt/smak föreföll vara det symptom som skiljde sig mest åt mellan grupperna.

Syfte

Syftet med delrapport 2 var att fortsätta den tidigare initierade levande systematiska översikten med en uppdaterad litteratursökning, selektion och granskning av eventuellt nytillkomna artiklar samt en analys av det totala kunskapsunderlaget.

Frågeställning

För vilka symtom och under vilken tidsperiod efter infektionen kvarstår skillnad i rapportering av symptom mellan de som haft covid-19 vs hos covid-19 negativa kontroller?

2.2 Metod

Detta projekt planeras som en levande systematiska översikt och delrapport 2 var inplanerad från början. Tidigare uppställt PECO kvarstår oförändrat:

- **Population** Individer exponerade för möjligheten av SARS-CoV-2 infektion ≥ 18 år
- **Exposure** Individer med bekräftad infektion med SARS-CoV-2 säkerställd med
 - PCR eller antikroppstest eller
 - Läkarbedömning (exponering + symtom)
- **Comparison** Individer som inte haft SARS-CoV-2 infektion dvs.
 - neg anamnes eller
 - neg RT-PCR eller
 - neg antikropp-test eller
 - historiska kontroller före år 2020 eller tidigare
- **Outcome** Symtom efter akuta fasen (> 4 veckor) av covid-19 infektion
 Postinfektös morbiditet (diagnosfrekvens)
 HqoL

Inklusionskriterier

- Endast studier som redovisar alla individer i en grupp med bekräftad covid-19 enligt ovan
- Endast studier med kontrollgrupp enligt ovan (kohortfall, kontroll- och tvärsnittsstudier)
- Endast studier som publicerats efter ”peer review”
- Studier publicerade på engelska
- Publikationer i form av letter med omfattande metod- och resultatredovisning inkluderas. Detta är en ändring jämfört med delrapport 1 då letter exkluderades. Såväl nytillkomna letters som de som exkluderades i delrapport 1 har nu bedömts för inklusion.

Exklusionskriterier

- Studier som kartlägger symtom i den akuta fasen av covid-19 (< 4 veckor),
- Studier som inte redovisar data separat för tiden > 4 veckor efter insjuknandet.
- Studier som rekryterat selekterade patienter med endast ett specifikt symtom (utan att redovisa alla individer i en grupp som haft covid-19)
- Översikter, systematiska översikter, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.

Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2021-12-14 i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase och PsycInfo. Söksträngar redovisas i Appendix 1.

Selektion

Samtliga träffar bedömdes av oberoende granskare (LM, LO, RA, LH) i två steg. Först selekterades de träffar som bedömdes relevanta utifrån titel och abstrakt. En publikation som bedömdes relevant av någon av granskarna gick vidare till läsning i fulltext. På denna nivå gjordes en oberoende bedömning av studiens relevans utifrån projektets frågeställning, PECO, inklusions- och exklusionskriterier. Eventuella oenigheter avseende slutgiltig relevansbedömning löstes i konsensus. Samtliga studier som inkluderats gick vidare till granskning för risk för bias.

Referenslistor från inkluderade studier, påträffade systematiska översikter och HTA-rapporter gick igenom för att identifiera ytterligare relevanta studier. Dessa selekterades på samma sätt som de referenser som påträffades via en systematisk eftersökning i databaser. Selektionsprocessen redovisas i ett PRISMA-diagram.

Risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes av tre granskare (LM, LO, RA) utifrån Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale Cohort Study [2]. Två av frågeställningarna i formuläret var inte helt adekvata för detta projekt och användes därför inte ("Demonstration that outcome of interest was not present at start of study" och "Was follow-up long enough for outcomes to occur"). Maximalt antal poäng uppgår således till 7 poäng för de sex domänerna (två poäng kan ges för "comparability" domän). Bedömning avseende risk för bias gjordes oberoende av varje granskare och eventuella skiljaktigheter löstes sedan i konsensus.

Dataextraktion

Relevanta studiedata extraherades (ML) och kontrollerades (RA, LO). Om data saknades eller var otillräckliga kontaktades författare per e-mail.

Resultatredovisning

I denna delrapport 2 redovisas i resultatdel A de studierna som påträffats avseende symtom (eller motsvarande och diagnoser) i denna uppdatering. Till detta kommer ytterligare ett avsnitt resultatdel B med analys av studier från både del 1 och del 2. Denna analys begränsas till studier som inkluderat både patienter och kontrollgrupp från samma grundpopulation.

Analys

En narrativ analys planerades i första hand även för delrapport 2.

Pågående studier

Pågående relevanta primärstudier eftersöktes i databasen Clinicaltrials.gov <https://clinicaltrials.gov> och ISRCTN <https://www.isrctn.com/>. Pågående snarlika systematiska översikter eftersöktes i databasen PROSPERO <https://www.crd.york.ac.uk/prospéro/>.

2.3 Resultat

Nyttillkomna studier från litteratursökning 2021-12-14

Litteratursökningen gav initialt 996 träffar och i tillägg påträffades 11 korsreferenser, motsvarande unika 1007 publikationer efter att dubletter tagits bort. Totalt 35 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå. Efter fulltextläsning kvarstod sex studier. Urvals-processen redovisas i Figure 1. Artiklarna exkluderade på fulltextnivå redovisas i Appendix 2.

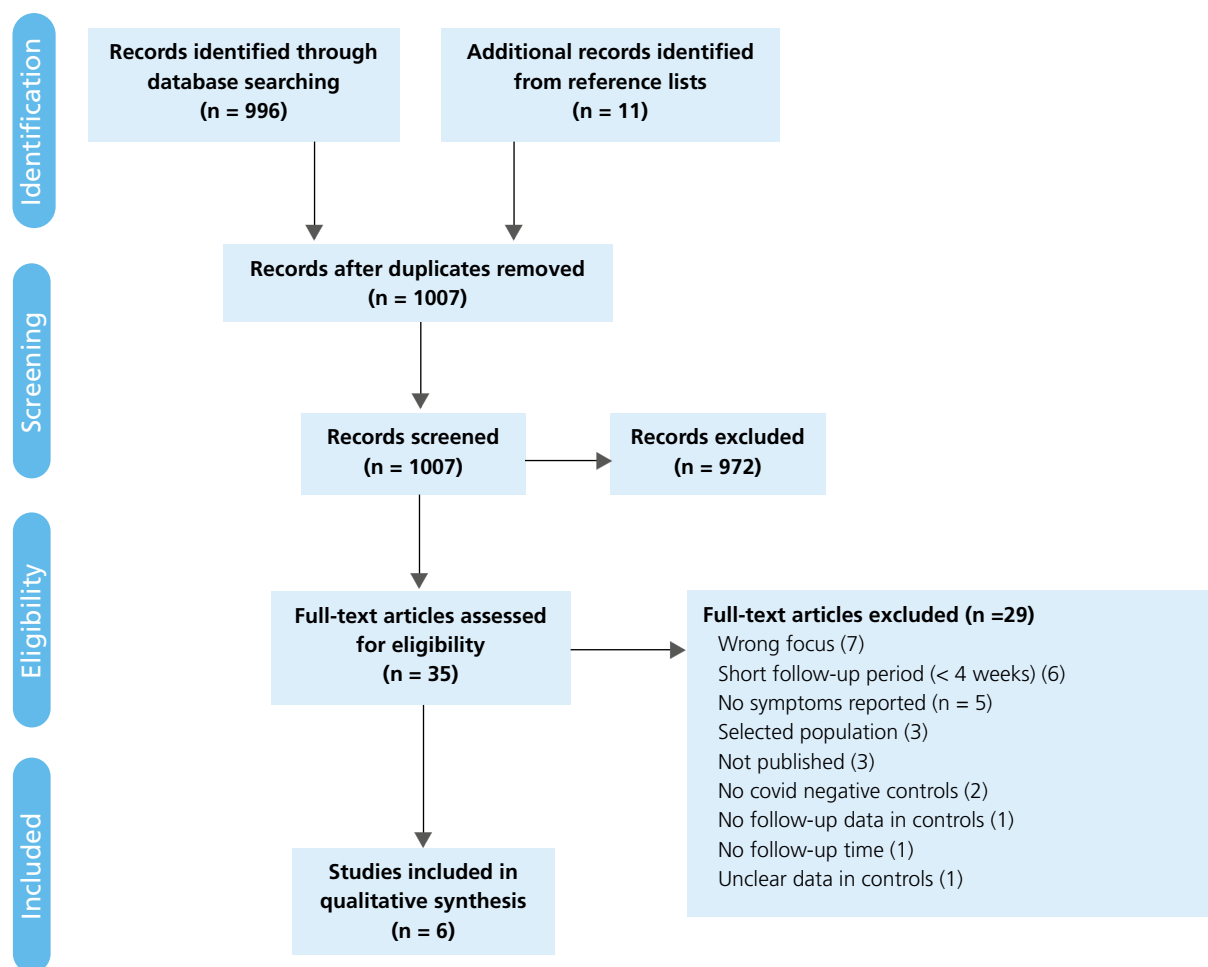


Figure 1 Study flow chart

Totalt sex observationsstudier avseende symtom efter den akuta fasen av covid-19 inkluderades och presenteras i Table 1 [3-8]. Fem av studierna är kohortstudier och en är en enkätstudie online. Utfallsmåttet ”symtom” inhämtades genom frågeformulär i tre studier, mottagningsbesök i två studier, och en studie använde diagnoskoder enligt ICD-10-CM. Diagnoskoderna antogs spegla en motsvarande symtombild. I fyra av de fem kohortstudierna var deltagarna i covid- och kontrollgruppen från samma grundpopulation.

Table 1 Basic information of included studies

Author year country	Study period	Study setting/ source of cases	Number of participants, age(y), sex (F)		Diagnostic criteria	Spectrum of participants		Follow-up median (IQR)		Follow-up methods
			Covid-19	Control		Covid-19	Control	Covid-19	Control	
Taquet 2021 USA [3]	2020 Jan-Dec	Nationwide healthcare database	106,578 Age 39 F 58%	106,578 Age 38 F 58%	Clinical records	No data on out-/inpts	A matched cohort of influenza patients from the same dataset	3-, 6 months after diagnosis		ICD-10-CM codes
Havervall 2021 Sweden [4]	2020 April-May	HCWs in one university hospital	323 Age 43 F 83%	1072 Age 47 F 86%	Serological test	Outpts 100%	HCWs at the same hospital, unmatched	≥ 2-, 4-, 8-months after covid-test		Online questionnaire
Matta 2022 France [5]	2020 May-Nov	One population based cohort	1091 Age 42 F 58%	25,732 Age 50 F 51%	Serological test	No data of out-/inpts	Participants from the same cohort, unmatched	Symptoms ≥ 8 weeks		Online questionnaire
Huang 2021 China [6]	2020 Jan-May	One tertiary hospital	1164 Age 58 F 46%	1164 Age 59 F 46%	Laboratory confirmed	Inpts 100% (mild 17% moderate 52% severe 14% critical 4%)	Community-dwelling matched for age- sex and comorbidities	12 months after symptom onset	No data	Clinic interview, assessment
Zahoor 2021 Pakistan [7]	2020 Mar-Aug	HCWs in one department of hospital	34 Age - F 98.6%	30 Age - F 98.6%	RT-PCR	No data on out-/inpts	HCWs at the same department, unmatched	6 months after covid-test		Clinic interview, assessment
Lamontagne 2021 Canada, USA [8]	2021 Jan-Mar	Adults recruited from websites, (Craigslist 50%, Social media 32%, Reddit 18%)	32 Age 31 F -	50 Age 29 F 70%	Self-reported lab-tests	Outpts 98%	Adults randomly selected from the same websites, matched for sex and testing date	Range 30-312 days after covid-test		Online test, questionnaire

HCWs healthcare workers

IQR interquartile range

T2DM type 2 diabetes mellitus

ICD-10-CM International Classification of Diseases

RT-PCR real time polymerase chain reaction

Inpts inpatients

Outpts outpatients

I en studie av Taquet et al [3] från USA identifierades patienter med genomgången covid-19 från ett nationellt sjukvårdsregister. Kontrollgruppen var influensapatienter som hämtades från samma register och matchades 1:1 för ett antal faktorer. Studien omfattar mer än 106 000 par (med covid-19 respektive influensa) i öppenvården. Utfallsmått var vård för diagnoser identifierade av ICD-10 mellan januari och december 2020, vilka grupperades kring nio symtom av författarna. Studien rapporterade absoluta tal för symtom enbart för covid-gruppen. Vid uppföljning efter 3-6 månader rapporterade 37 % med genomgången covid-19 hade något rapporterat symptom (jämfört med 30 % av influensapatienterna), och sju av dessa nio symtom i större utsträckning än influensapatienter, t ex trötthet hazard ratio (HR) 2,7 (95 % CI 2,2–3,1), andfåddhet HR 4,4 (95 % CI 3,9–4,9) och ångest/depression 4,9 (95 % CI 4,3–5,7) (Table 2).

I studien av Havervall et al [4] från Sverige utgjordes studiepopulationen av sjukhusanställda på ett universitetssjukhus våren 2020. Totalt 2149 individer testades för antikroppar mot SARS-CoV 2 och inbjöds att rapportera symtom under en uppföljande period om totalt 8 månader. Individer som sjukhusvårdades exkluderades varefter det kvarstod totalt 343 med positivt antikroppstest i covid-gruppen och 1352 med negativt test i kontrollgruppen. Totalt genomförde 323 (94 %) med positivt och 1072 (79 %) med negativt antikroppstest 8 månaders uppföljning. Kvinnor utgjorde en större andel i bägge grupperna (83 % vs 86 %).

Uppföljning vid 2, 4, respektive 8 månader rapporterade en högre andel individer med i covid-gruppen i jämförelse med i kontrollgruppen. En tydlig trend med en minskande andel symtomatiska individer noterades i såväl covid-gruppen som bland kontroller (Table 2). Den största skillnaden noterades för lukt och smak. Vid 8 månader rapporterade 9 % i covid-gruppen och 0,1 % i kontrollgruppen nedsatt lukt och motsvarande andelar för nedsatt smak var 3,7 % och 0,1 %. Författarna till studien påpekade också att långtidssymtom kan påverka arbetslivet, socialt och i hemmet. Sheehan disability scale användes för att redovisa detta och data fanns tillgängligt för 2 månader efter infektionen (Table 2).

En studie från Frankrike av Matta et al [5] rekryterade deltagare under maj till november 2020 från en befolkningsbaserad kohort. Totalt 35 852 individer genomförde ett antikroppstest för SARS-CoV 2 under denna period. I december 2020 och januari 2021 inbjöds de att besvara följande frågor: ”Har du haft något av följande symtom och som du inte haft tidigare?” samt ”Tror du att du har varit infekterad av coronavirus?” Totalt 26 823 (75 %) individer som rapporterade nya symtom längre än 8 veckor (långtidssymtom) och fullständiga uppgifter inkluderades i analysen. Av dessa hade 1 091 med positivt antikroppstest och 25 732 med negativt test, vilka hänfördes till kontrollgruppen. De som testat positivt var yngre (42 vs 50 år) och en större andel var kvinnor (58 % vs 51 %). En högre andel av de med positivt antikroppstest rapporterade långtidssymtom (t ex trötthet 7,7 % vs 2,7 %, $p < 0,001$). Efter justering för faktorer som ålder, kön, inkomst och egenbedömning avseende genomgången covid-19 var dock endast förlust av luktförmåga signifikant högre i gruppen med positivt antikroppssvar jämfört med kontroller AOR 2,72 (1,7–4,5), medan AOR för trötthet var 1,13 (0,84–1,52) (Table 2).

När deltagarna delades in i fyra grupper baserat på antikroppstest och egenbedömning avseende genomgången covid-19 var förekomsten av alla långtidssymtom högre bland deltagare som trodde att de haft covid, oavsett om deras antikroppstest var positivt eller negativt (t ex trötthet 13,8 % respektive 12,6 %). I gruppen som hade antikroppar men inte trodde inte att de haft covid-19 var förekomsten av symtomen lägre (t ex trötthet 3,5 % respektive 2,5 %).

En studie av Zahoor et al [7] inkluderade sjukhusanställda vid en obstetrisk-gynekologisk klinik i Pakistan i mars 2020. Totalt 86 anställda (99 % kvinnor) rekryterades, men endast 64 deltog i en kartläggning av depression/ångest i augusti 2020, varav 34 testat positivt för covid och 30 testat negativt. Sex

månader efter covid-19 rapporterade en lägre andel som haft covid-19 ångest eller depression jämfört med kontrollgruppen (ångest 56 % vs 63 %, RR = 0,88, $p > 0,05$, depression 59 % vs 70 %, RR = 0,70, $p > 0,05$).

En studie från Kina av Huang et al [6] inkluderade patienter som skrevs ut efter sjukhusvistelse för covid-19 mellan januari och maj 2020. I studien rekryterades friska volontärer från samma geografiska region som kontroller och matchades med covid-gruppen på ett antal faktorer. Det är oklart när kontrollgruppen rekryterades. Totalt 1 276/2 469 (58 %) covid-patienter fullföljde ett årsuppföljning och en signifikant högre andel rapporterade då symtom i jämförelse med friska kontroller (t ex trötthet 22 % vs 6 %, $p < 0,0001$).

Table 2 Symptoms reported >4 weeks after covid-19 and by covid-19 negative controls

Author year country	Symptoms/diagnosis	Frequency of symptoms (%)									
		Covid-19			Controls			Covid-19			Controls
Matta 2022 France [5]		≥ 2months									
	General & Other	n= 1091	n= 25,732	AOR (95% CI)							
	Fatigue	7.70	2.65	1.13 (0.84-1.52)	-	-	-	-	-	-	
	Back pain	6.69	6.05	1.01 (0.76-1.33)	-	-	-	-	-	-	
	Joint pain	5.68	7.12	0.89 (0.65-1.21)	-	-	-	-	-	-	
	Loss of smell	4.67	0.37	2.72 (1.66-4.46)	-	-	-	-	-	-	
	Digestive tract problems	3.48	3.38	0.73 (0.49-1.08)	-	-	-	-	-	-	
	Muscular pain, sore muscles	3.39	3.23	1.01 (0.68-1.50)	-	-	-	-	-	-	
	Headache	2.20	1.31	1.10 (0.67-1.82)	-	-	-	-	-	-	
	Skin problems	1.56	2.39	0.49 (0.29-0.85)	-	-	-	-	-	-	
	Hearing impairment	1.47	1.80	1.03 (0.57-1.84)	-	-	-	-	-	-	
	Sensory symptoms	1.19	1.86	0.54 (0.28-1.03)	-	-	-	-	-	-	
	Respiratory-Cardiac										
	Breathlessness	3.21	0.86	1.11 (0.70-1.76)	-	-	-	-	-	-	
	Chest pain	2.02	0.59	1.25 (0.70-2.22)	-	-	-	-	-	-	
	Palpitations	1.92	0.75	1.05 (0.59-1.87)	-	-	-	-	-	-	
	Cough	1.19	0.60	0.91 (0.45-1.83)	-	-	-	-	-	-	
	Psychosocial										
	Sleep problems	9.17	10.22	0.91 (0.71-1.15)	-	-	-	-	-	-	
Poor attention or concentration	5.04	2.29	1.13 (0.79-1.61)	-	-	-	-	-	-		
Dizziness	1.19	0.64	1.42 (0.70-2.88)	-	-	-	-	-	-		
Havervall 2021 Sweden [4]		≥ 2months			≥ 4months			≥ 8months			
	General & Other	n= 323	n= 1072	RR (95% CI)	n= 323	n= 1072	RR (95% CI)	n= 323	n= 1072	RR (95% CI)	
	Loss of smell	14.6	0.6	-	10.8	0.4	-	9	0.1	-	
	Fatigue	8.4	5.3	-	6.8	4.4	-	4	1.5	-	
	Loss of taste	7.7	0.6	-	5.3	0.3	-	3.7	0.1	-	
	Headache	2.8	3.2	-	2.5	2.2	-	1.5	1	-	
	Muscle/joint pain	1.9	1.8	-	1.5	0.9	-	0.6	0.4	-	
	Respiratory-Cardiac										
	Breathlessness	4.3	1.1	-	3.4	0.9	-	1.9	0.3	-	
	Palpitations	2.5	1.7	-	1.9	1.2	-	0.6	0.7	-	
	Psychosocial										
	Sleeping disorder	3.1	2	-	2.8	1.8	-	2.2	0.8	-	
	Concentration impairment	2.2	1.1	-	1.9	0.8	-	0.6	0.2	-	
	Memory impairment	1.5	1	-	1.2	0.6	-	0.3	0.3	-	
	Functional impairment moderate to marked (Sheehan disability scale)										
	Work life	8	4	1.8 (1.2-2.9)	-	-	-	-	-	-	
	Social life	15	6	2.5 (1.8-3.6)	-	-	-	-	-	-	
	Home life	12	5	2.3 (1.6-3.4)	-	-	-	-	-	-	

(continued)

Author year country	Symptoms/diagnosis	Frequency of symptoms (%)								
		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls		
Taquet 2021 UK, USA [3]		3-6 months								
	General & Other			n= 106,578	n= 106,578	HR (95% CI)				
	Fatigue	-	-	-	5.9	-	2.65 (2.22–3.08)	-	-	-
	Headache	-	-	-	4.6	-	1.58 (1.13–2.04)	-	-	-
	abdominal symptoms	-	-	-	8.3	-	3.85 (3.27–4.41)	-	-	-
	Pain	-	-	-	7.2	-	3.00 (2.49–3.52)	-	-	-
	Myalgia	-	-	-	1.5	-	0.78 (0.53–1.04)	-	-	-
	Respiratory-Cardiac									
	Abnormal breathing	-	-	-	7.9	-	4.40 (3.90–4.88)	-	-	-
	Chest/Throat pain	-	-	-	5.7	-	2.69 (2.26–3.15)	-	-	-
	Psychosocial									
	Anxiety/Depression	-	-	-	15.5	-	4.97 (4.25–5.70)	-	-	-
	Cognitive symptoms	-	-	-	3.9	-	1.18 (0.89–1.48)	-	-	-
	Huang 2021 China [6]							12 months		
General & Other							n= 1164	n= 1164	p-value	
Joint pain		-	-	-	-	-	25	7	<0.0001	
Hair loss		-	-	-	-	-	23	9	<0.0001	
Fatigue or muscle weakness		-	-	-	-	-	22	6	<0.0001	
Skin rash		-	-	-	-	-	8	1	<0.0001	
Headache		-	-	-	-	-	8	3	<0.0001	
Smell disorder		-	-	-	-	-	6	0	<0.0001	
Sore throat or difficult to swallow		-	-	-	-	-	5	1	<0.0001	
Myalgia		-	-	-	-	-	5	0	<0.0001	
Decreased appetite		-	-	-	-	-	3	1	0.0005	
Taste disorder		-	-	-	-	-	3	0	<0.0001	
Diarrhoea or vomiting		-	-	-	-	-	1	0	0.016	
Respiratory-Cardiac										
Breathlessness (mMRC score)		-	-	-	-	-	28	19	<0.0001	
Palpitations		-	-	-	-	-	13	5	<0.0001	
Cough		-	-	-	-	-	10	3	<0.0001	
Chest pain		-	-	-	-	-	9	2	<0.0001	
Psychosocial										
Anxiety or depression		-	-	-	-	-	26	5	<0.0001	
Sleep difficulties		-	-	-	-	-	25	13	<0.0001	
Dizziness	-	-	-	-	-	10	6	0.0007		
QoL & ADL										
Problems with walking around	-	-	-	-	-	9	4	<0.0001		
Problems with washing/dishing	-	-	-	-	-	1.4	0.5	0.32		
Problems with usual activity	-	-	-	-	-	1	1	ns		
Pain/discomfort	-	-	-	-	-	29	5	<0.0001		
QoL(EQ-VAS, 0-100)	-	-	-	-	-	80 (75-90)	85 (80-90)	<0.0001		

(continued)

Author year country	Symptoms/diagnosis	Frequency of symptoms (%)							
		Covid-19		Controls		p-value			
		6 months							
Zahoor 2021 Pakistan [7]				n= 34	n= 30	p-value			
	Anxiety	-	-	56%	63%	ns	-	-	-
	Depression	-	-	59%	70%	ns	-	-	-

ADL activities in daily life AOR adjusted odds ratio HR hazard ratio RR risk ratio
 EQ-VAS EuroQol Visual Analogue Scale, ranging from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health).

Den sista studien baseras på en enkät online där deltagarna rekryterades från Kanada och USA [8] genom tre digitala plattformar från januari till mars 2021. Eventuell genomgången covid-19 avgjordes genom självrapportering. Medelåldern var låg, 31 år bland de som haft covid och 29 år i kontrollgruppen. Psykologiskt status och kognitiv funktion utvärderades med olika frågeformulär, mätskalor och test (som Attention Network Test) 30-312 dagar efter att ha testats positivt för covid (Table 1).

Självrapporterade frekvenser av ångest, depression och anhedoni var högre i covid-gruppen än i bland kontrollerna. Vid 4 månader efter covid-19-diagnosen var frekvenserna dock på liknande nivåer som i kontrollgruppen. Med anledning av osäkerhet kring exponering och bias på grund av självselektion till deltagande i webbenkäten inkluderades inte denna studie i fortsatt analys.

Risk för bias

Bedömning avseende risk för systematiska fel (bias) gjordes med instrumentet Newcastle Ottawa Scale (NOS) för kohortstudier och redovisas i Figure 2. Tre studier av Havervall [4], Matta [5] respektive Taquet [3] bedömdes som mer tillförlitliga. Övriga tre av studierna bedömdes ha påtagliga brister. I två av de inkluderade studierna var deltagarna hämtade från den allmänna befolkningen (Taquet, Matta). Kontrollgruppen var hämtad ur samma population i fem studier, det enda undantaget var studien av Huang [6]. I alla studier förutom i enkätstudien genomförd online av Lamontagne [8] användes PCR- eller antikroppstest för att bekräfta diagnosen. I fyra av studierna följdes minst 80 % av deltagarna upp.

Author country Year	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Comparability	Assessment of outcome	Adequacy of follow-up	Summary
Taquet, 2021 USA [3]	*	*	*	*	*	*	6
Matta, 2022 France [5]	*	*	*	*	–	*	5
Haverval, 2021 Sweden [4]	–	*	*	*	–	*	4
Huang, 2021 China [6]	*	–	*	*	–	–	3
Zahoor, 2021 Pakistan [7]	–	*	*	–	–	–	2
Lamontagne, 2021 Canada, USA [8]	–	*	–	–	–	*	2

Figure 2 Risk of bias assessment of included studies using Newcastle-Ottawa Cohort Study Quality Assessment Scale (0-7 points in this report)

Sammanställning av resultat från litteratursökning 1 och 2

Totalt sju publikationer påträffade vid de två söktillfällena 13 september 2021 (Chevinsky [9], Elkan [10], Nielsen [11], Soraas [12]) och 14 december 2021 (Taquet [3], Matta [5], Havervall [4]). De baseras alla på covid-19 patienter och kontroller hämtade från samma grundpopulation vilket är en viktig förutsättning för att utfallet ska kunna jämföras.

Två studier rapporterade symtom (diagnos) rapporterade av patienter som sjukhusvårdats på grund av covid i jämförelse med de som vårdats ineliggande på grund av andra diagnoser. Det rör sig dels om en studie från USA [9] med utvärdering vid tre uppföljande tidpunkter och dels om en studie från Israel med jämförelse med kontrollgrupp vid ett tillfälle [10] (Appendix 3). Sex kohortstudier rapporterade jämförelse av symtomfrekvens mellan individer som haft vs. inte haft covid-19 för patienter som varit kontakt med öppenvården [3-5, 9, 11, 12]. Resultaten finns sammanställda i Appendix 4.

Sammanfattningsvis rapporterades högre frekvens av symtom i covid- jämfört med kontrollgruppen, oavsett om det rörde sig om patienter i slutenvård eller öppenvård, och för sjukhusanställda eller allmän befolkning. Alla symtom som rapporterades i covid-gruppen efter den akuta fasen minskade med tiden i dessa studier. Den största och mest långvariga skillnaden mellan grupperna sågs för påverkan på lukt/smak. Fyra av studierna rapporterade den absoluta andelen patienter med långtidssymtom i covid-gruppen minst två gånger under uppföljningsperioden, två baseras på patienter i öppenvård (4, 11) och två i slutenvård (6, 13). Trötthet, andfåddhet och sömnstörningar var de vanligaste långtidssymtomen hos covid-patienter, efter både sjukhusvård och öppenvård. Lukt/smakförändringar rapporterades av en större andel covid-19-patienter i öppenvården medan en större andel patienter som vårdats på sjukhus på grund av covid-19 rapporterade ångest/depression. Patienter som vårdats ineliggande rapporterade samtliga symtom oftare än patienter som omhändertagits i öppenvård/hemvård. Exempelvis var andelen individer med trötthet eller andfåddhet efter två månader 8 % respektive 4-5 % hos öppenvårdspatienter i jämförelse med >50 % respektive >60 % bland de som vårdats ineliggande.

Undersökningsfynd

Totalt vid de bägge söktillfällena i september och december 2021 påträffades 22 studier som redovisat undersökningsfynd hos patienter som haft respektive inte haft covid-19. Det rör sig om laboratorieanalyser, radiologiska analyser samt andra funktionsundersökningar. Studierna finns sammanställda i Appendix 5 separat för de som vårdats för covid-19 i sluten- respektive öppenvård. I samtliga fall utom för en studie (med två publikationer som Cassar 2021[13] och Raman 2021 [14]) redovisas enbart ett undersökningstillfälle för covid-19 patienter, och alla jämförelser mellan covid-19 patienter och kontroller var tvärsnitt. I de flesta studierna utgjordes kontrollerna av friska individer. Undersökningarna är till största delen utförda 3-4 månader efter insjuknandet i covid-19. Vid ett tillfälle rör det sig om uppföljning med laboratedata efter 12 månader (Huang 2021)[6]. Samtliga 13 studier på patienter som vårdats ineliggande rapporterar skillnader i de undersökningar som gjorts i jämförelse med kontroller [6, 13, 15-25]. Nio studier var på öppenvårdsgruppen [26-34] och det noteras att 2/9 studier inte rapporterar några motsvarande skillnader (Kanberg [28] och Mattioli [29]).

Vi vill understryka att de påträffade studierna kring undersökningsfynd inte har granskats avseende risk för bias eller annat innehåll. I vår analys av långtidssymtom görs ingen sammanvägning eller jämförelse med data avseende undersökningsfynd.

Pågående studier

Vid sökning efter pågående studier påträffades 14 relevanta studier i ClinicalTrials.gov (Appendix 6) medan ingen sådan påträffades i WHO:s databas ISRCTN (mars 2022). Vid sökning i PROSPERO (mars 2022) påträffades 35 pågående systematiska översikter relaterat till ämnet.

2.4 Diskussion

I denna uppdatering av Camtö:s levande systematisk översikt kring symtom efter den akuta fasen av covid-19 påträffades ytterligare fem relevanta kohortstudier samt en webbenkät. Tillsammans med det underlag som framkommit i delrapport 1 har totalt sju kohortstudier identifierats där både patienter med covid-19 och kontrollgruppen är hämtade från samma grundpopulation. Den tidigare framkomna bilden av att skillnaden mellan grupperna vad gäller symtomfrekvens avtar med tiden har förstärkts. Skillnaderna förefaller kvarstå längst för lukt/smak och patienter som vårdats inläggande för covid-19 rapporterar kvarstående symtom i högre omfattning än de som omhändertagits i öppenvården.

På ett övergripande plan förefaller inte dessa resultat skilja sig från vad som är väl känt efter andra virus, t ex mononukleos eller influensa. Det tar helt enkelt en viss tid att återhämta sig, särskilt efter svår sjukdom som krävt inläggning på sjukhus och eventuell respiratorvård. Vid litteratursökningen i denna omgång tillkom dock också en principiellt intressant studie kring av Matta et al. Författarna påvisar att symtombild och förekomst av långtidssymtom mer har att göra med individens egen bedömning om genomgången covid-19 än med förekomst av antikroppar, dvs genomgången infektion. Detta är ett oväntat resultat och motsäger antagandet om att alla symtom efter genomgången covid-19 är resultatet av vävnadsskada. Studien är ensam i sitt lag och vidare forskning som kan belysa etiologin till symtom efter den akuta fasen av covid-19 är angeläget.

I denna kartläggning har vi enbart fokuserat på publicerade studier. Vi har inte inkluderat manuskript som publiceras före peer review (preprint) och inte heller gått igenom andra källor eller grå litteratur. En kartläggning som vi inte kan underlåta att nämna är dock den omfattande ”Coronavirus Infection Survey” (CIS) från National Office Statistics, Storbritannien [34]. Baserat på data insamlat fram till augusti 2021 från nästan 27 000 individer med laboratoriebekräftad covid-19 rapporterade en större andel något av tolv symtom under de senaste dagarna (feber, huvudvärk, muskelvärk, trötthet/svaghet, illamående/kräkningar, buksmärtor, diarré, halsont, hosta, andfåddhet, förlust av smak och förlust av lukt) jämfört med en lika stor kontrollgrupp som utgjordes av individer som aldrig testat positivt och som matchats för ålder, kön och tidigare hälsoproblem. I covid-gruppen minskade andelen som rapporterade symtom successivt från 9,4 % (95 % CI 9,0–9,9) 4–8 veckor efter den akuta infektionen till 4,4 % (4,0–4,8) efter 20–24 veckor. I kontrollgruppen noterades likaså en svagt avtagande andel som rapporterade symtom från 4,1 % (3,8–4,4) vid 4-8 veckor till 3,2 % (2,9–3,6) efter 20-24 veckor. Det innebär att 6 månader efter den akuta infektionen närmar sig skillnaden mellan de som haft covid-19 och kontrollgruppen att inte längre vara statistiskt säkerställd i denna stora kartläggning. Kvinnor, individer i åldern 50-59 år och de med tidigare hälsoproblem rapporterade symtom i större omfattning.

Andelen deltagare i studien som rapporterat ett och samma symtom vid flera tillfällen (motsvarande kontinuerligt symtom) analyserades också. Forskarna uppfattade att det skulle ytterligare tala för förekomsten av långtidscovid. Efter 12 veckor rapporterade 3 % i covid-gruppen och 0,5 % i kontrollgruppen ett kontinuerligt symtom. Vid 18 veckor hade andelarna sjunkit till 1,3 % respektive 0,2 % men det förelåg fortfarande en signifikant skillnad. Samma grupper som rapporterade något av de tolv symtomen enligt ovan, rapporterade också ett kontinuerligt symtom i högre utsträckning.

Slutligen tillfrågades deltagarna om de själva bedömde att de har "långtidscovid". Tolv veckor efter ett positivt test rapporterade 11,7 % att de bedömde det så och 7,5 % rapporterade att det påverkade deras dagliga aktiviteter. Bland de individer som utöver ett positivt test också haft symptom av covid-19 ökade motsvarande andelar till 17,7 % respektive 11,8 %. Samma grupper som ovan (kvinnor, ålder 50-59 år, tidigare kända hälsoproblem och hög virushalt) rapporterade besvär av långtidscovid i högre omfattning. Sammantaget innebär det att en högre andel bedömer att de har långtidscovid än som rapporterar något av de 12 listade symtomen (5 % rapporterade något symtom och 3 % rapporterade kontinuerliga symtom). Bland de som själva bedömde att de har långtidscovid rapporterade 31 % koncentrationssvårigheter, vilket inte ingick i de tolv symtom som efterfrågades initialt, vilket kan bidra till att förklara skillnaden.

Syftet med detta projekt var att identifiera och redovisa studier kring symtomrapportering efter covid-19 i jämförelse med negativa kontroller men som också exponerats för pandemins generella påfrestningar och psykologiska effekter. I vilken omfattning organskada kan beläggas med olika undersökningsfynd efter den akuta fasen av covid-19 är givetvis en fråga av största vikt men det faller utanför de avgränsningar som sattes upp inför projektstart. Vår litteratursökning är inte specifikt inriktad på att hitta utfall av olika fysiologiska eller radiologiska undersökningar. För att vara fullt heltäckande bör en sådan kartläggning troligen göras med inriktning på vart och ett av de större organsystemen. Å andra sidan kan indexeringen av studier varit sådan att de flesta relevanta studier ändå har kommit med i vår litteratursökning, även om det är svårt att veta med säkerhet. Vi har inte selekterat bort dessa studier utan redovisar de vi påträffat och i mån av resurser kommer vi att återkomma till dem vid ett senare tillfälle. Eftersom så gott som alla studier redovisar undersökningsfynd tämligen kort efter genomgången covid-19 i jämförelse med kontroller bedöms det inte som någon nackdel att avvakta till fler studier med förhoppningsvis längre uppföljningstid finns tillgängliga.

Referenser

1. Camtö-HTA. Symptoms after the acute phase of covid-19 vs in covid-19 negative controls – a living systematic review. Camtö-HTA report. 2022;49:36. Epub 2022-01-21. doi: <https://www.regionorebrolan.se/contentassets/7480ad2d4b024d4f892eea63c8cb130f/2022.49-symtom-efter-de-n-akuta-fasen-av-covid-19-vs-rapporterade-av-covid-19-negativa-kontroller.pdf>.
2. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses Ottawa, Canada: The Ottawa Hospital Research Institute, Canada; [updated 2021; cited 2022 2, March]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
3. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS medicine*. 2021;18(9):e1003773. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003773>.
4. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA: Journal of the American Medical Association*. 2021;325(19):2015-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.5612> PubMed PMID: 2021-79070-003.
5. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results with Persistent Physical Symptoms among French Adults during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2022;182(1):7. Epub November 8, 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>.
6. Lixue Huang, Qun Yao, Xiaoying Gu, Qiongya Wang, Lili Ren, Yeming Wang, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398:747–58. Epub August 28, 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4). PubMed Central PMCID: PMC8389999.
7. Zahoor F, Nazar Z, Masud S, Rahim R. Relative Risk of Anxiety and Depression among COVID-19 Survivor Healthcare Workers from a Tertiary Care Hospital in Pakistan: A Pilot Cohort Study. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan : JCPSP*. 2021;31(10):1244-46. doi: <https://dx.doi.org/10.29271/jcpsp.2021.10.1244>.
8. Lamontagne SJ, Winters MF, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain, behavior, & immunity - health*. 2021;17:100347. Epub 14 September 2021. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100347>.
9. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukielka EA, Click ES, Malec D, et al. Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical infectious diseases*. 2021;73(Suppl 1):S5-S16. doi: <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab338>.
10. Elkan M, Dvir A, Zaidenstein R, Keller M, Kagansky D, Hochman C, et al. Patient-Reported Outcome Measures After Hospitalization During the COVID-19 Pandemic: A Survey Among COVID-19 and Non-COVID-19 Patients. *International journal of general medicine*. 2021;14:4829-36. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S323316>.

11. Nielsen KJ, Vestergaard JM, Schlunssen 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 health-care workers: A 90-day follow-up study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2021;108:382-90. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.032>.
12. Soraas A, Kalleberg KT, Dahl JA, Soraas CL, Myklebust TA, Axelsen E, et al. Persisting symptoms three to eight months after non-hospitalized COVID-19, a prospective cohort study. *PloS one*. 2021;16(8):e0256142. doi: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0256142>.
13. Cassar MP, Tunnicliffe EM, Petousi N, Lewandowski AJ, Xie C, Mahmud M, et al. Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2021;41:1-12. Epub 20 October 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101159>.
14. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EClinicalMedicine*. 2021;31:100683. Epub 2021/01/26. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100683>. PubMed PMID: 33490928; PubMed Central PMCID: PMC7808914.
15. 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. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100484. Epub 3 August 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100484>. PubMed PMID: 32838240; PubMed Central PMCID: PMC7396952.
16. Lassen MCH, Skaarup KG, Lind JN, Alhakak AS, Sengeløv M, Nielsen AB, et al. Recovery of cardiac function following COVID-19 – ECHOVID-19: a prospective longitudinal cohort study. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(11):1903-12. Epub 17 October 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.2347>.
17. Mejia-Renteria H, Travieso A, Sagir A, Martinez-Gomez E, Carrascosa-Granada A, Toya T, et al. In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. *International journal of cardiology*. 2021;345:153-5. Epub 24 October 2021. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.10.140>.
18. Wang H, Li R, Zhou Z, Jiang H, Yan Z, Tao X, et al. Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23(14):1-12. Epub 2021/02/26. doi: <https://doi.org/10.1186/s12968-021-00710-x>. PubMed PMID: 33627143; PubMed Central PMCID: PMC7904320.
19. Salem AM, Al Khathlan N, Alharbi AF, Alghamdi T, AlDuilej S, Alghamdi M, et al. The Long-Term Impact of COVID-19 Pneumonia on the Pulmonary Function of Survivors. *International journal of general medicine*. 2021;14:3271-80. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/IJGM.S319436>.
20. Radzina M, Putrins DS, Micena A, Vanaga I, Kolesova O, Platkajis A, et al. Post-COVID-19 Liver Injury: Comprehensive Imaging With Multiparametric Ultrasound. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2021;9999:1-15. doi: <https://dx.doi.org/10.1002/jum.15778>.

21. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *American journal of ophthalmology*. 2021;227:182-90. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2021.03.015>.
22. Gambini G, Savastano MC, Savastano A, De Vico U, Crincoli E, Cozzupoli GM, et al. Ocular Surface Impairment After Coronavirus Disease 2019: A Cohort Study. *Cornea*. 2021;40(4):477-83. doi: <https://dx.doi.org/10.1097/ICO.0000000000002643>.
23. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, De Vico U, et al. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(9):2985. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/jcm9092895>.
24. Savastano MC, Gambini G, Cozzupoli GM, Crincoli E, Savastano A, De Vico U, et al. Retinal capillary involvement in early post-COVID-19 patients: a healthy controlled study. *Graefé's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2021;259(8):2157-65. Epub 1 February 2021. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s00417-020-05070-3>.
25. Tohamy D, Sharaf M, Abdelazeem K, Saleh MG, Rateb MF, Soliman W, et al. Ocular manifestations of post-acute covid-19 syndrome, upper egypt early report. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2021;14:1935-44. doi: <https://doi.org/10.2147/JMDH.S323582>. PubMed PMID: CN-02304185.
26. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ open*. 2021;11(3):e048391. doi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33785495/>. PubMed Central PMCID: PMC8727683.
27. Greco GI, Noale M, Trevisan C, Zatti G, Dalla Pozza M, Lazzarin M, et al. Increase in Frailty in Nursing Home Survivors of Coronavirus Disease 2019: Comparison With Noninfected Residents. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2021;22(5):943-7.e3. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2021.02.019>.
28. Kanberg N, Simren J, Eden A, Andersson L-M, Nilsson S, Ashton NJ, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBio-Medicine*. 2021;70:103512. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103512>.
29. 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. *Journal of neurology*. 2021;7. Epub 01 May 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>.
30. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2021;32(11):2851-62. Epub 2021 Sep 1. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2021060734>.
31. Bitirgen G, Korkmaz C, Zamani A, Ozkagnici A, Zengin N, Ponirakis G, et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID. *The British journal of ophthalmology*. 2021;0:1-7. doi: <https://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-319450>.

32. Boscolo-Rizzo P, Hummel T, Hopkins C, Dibattista M, Menini A, Spinato G, et al. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. *Rhinology*. 2021;59(6):517-27. doi: <http://dx.doi.org/10.4193/Rhin21.249>. PubMed Central PMCID: PMC34553706.
33. Pazir Y, Eroglu T, Kose A, Bulut TB, Genc C, Kadihasanoglu M. Impaired semen parameters in patients with confirmed SARS-CoV-2 infection: A prospective cohort study. *Andrologia*. 2021;53(e14157):1-6. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/and.14157>.
34. Holmes E, Wist J, Masuda R, Lodge S, Nitschke P, Kimhofer T, et al. Incomplete Systemic Recovery and Metabolic Phenoreversion in Post-Acute-Phase Nonhospitalized COVID-19 Patients: Implications for Assessment of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Journal of proteome research*. 2021;20(6):3315-29. doi: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.jproteome.1c00224>.
35. Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C. Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021 UK: Office for national statistics; 2021 [updated 16 September 2021; cited 2022 29 March]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditions-and-diseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>.

3 Etik

Det primära är att inte skada

Som framgår av denna rapport är frekvensen av symtom som rapporteras efter covid-19 och skulle kunna hänföras till själva infektionen relativt hög initialt men klingar av för att vid 6 månader ha sjunkit påtagligt, och i de få studier som följer upp till 12 mån vara mycket låg. Detta är i överensstämmelse med vad vi finner vid andra postinfektiösa tillstånd. Det innebär att det i de allra flesta fall ter sig som ett självläkande tillstånd.

Många av de symtom som rapporteras efter covid-19 är sådana som är svåra att verifiera i någon form av somatisk undersökning såsom labprov eller radiologisk undersökning, Exempel på det är fatigue, värk i kroppen, dyspné eller hosta. Det rör sig om symtom som kan vara kopplade till en organförändring, men de kan också helt sakna sådan motsvarighet. Detta är av vikt eftersom den påträffade studien av Matta et al pekar på ett starkare samband mellan rapporterade symtom och individens egen bedömning eller föreställning avseende genomgången covid-19 i jämförelse med vad som visades i ett antikroppstest [1]. Det är ett tankeväckande resultat som reser vissa tvivel på det förhärskande antagandet att symtom efter covid-19 enbart är resultatet av vävnadsskada i en eller annan form. I studien av Matta visades att även ett symtom som anosmi är starkt påverkbart av individens egen bedömning då bland individer med både negativt och positivt serologitest rapporterade de som själva bedömde att de haft covid-19 nedsatt luktsinne i större omfattning. Några säkra slutsatser kan inte dras efter endast en studie men just därför bör fynden stimulera till vidare forskning.

En intressant studie i sammanhanget är av Winter et al från Israel där patienter som återhämtat sig efter covid-19 och friska kontroller randomiserades till att antingen läsa en artikel om långsiktiga neurologiska symtom efter covid-19 eller mer allmän information om sjukdomen. Patienter med tidigare covid-19, men inte kontroller, rapporterade långsiktiga neurologiska i större omfattning om de läst information om detta, vilket tyder på att om medvetenhet om ett ”diagnostiskt hot” kan påverka rapporteringen av symtom [2]

I allmänhet är dock riktningen på sambandet mellan symtomrapportering och självbedömning/laboratoriebekräftad genomgången covid-19 oklart. Uppkom symtomen eller bedömningen av att ha gått igenom covid-19 först? Oavsett är det avvikande från gängse praxis om vården förmedlar att covid-19 kan orsaka allvarliga symtom och somatiska komplikationer i efterförloppet, om det inte finns ett starkt vetenskapligt underlag för detta. Ett sådant förhållningssätt kan bli kontraproduktivt och bidra till att både samhälle och individer blir än mer bundna till denna föreställning. Det blir ett uppenbart avsteg från ”icke-skada”-principen. Ur ett etiskt perspektiv som betonar ”primum est non nocere” ter det sig bättre att vara återhållsam med etikettering av oklara symtom, i synnerhet när det rör sig om en ny sjukdom och det ännu saknas mycken kunskap om bland annat efterförloppet.

Det är också självklart att patienten ska ges ett adekvat omhändertagande och att individens subjektiva upplevelse inte ifrågasätts. Tvärtom är det helt grundläggande att motverka synsättet att det måste finnas organiska avvikelser som orsak till det individen upplever. Pandemin har satt alla, oavsett genomgång covid-19 eller inte, i en utmanande situation och det var orsaken till att enbart studier med en kontrollgrupp inkluderades i denna kartläggning. Etiologi till ett mycket brett spektrum av symtom som rapporteras efter covid-19 är svårvärderad och svårstuderad. Förhastade slutsatser innebär ökad risk för att åtgärder sätts in som är verkningslösa eller direkt skadliga.

Vår kartläggning har fokuserat på symtomrapportering och kopplar inte symptom till undersökningsfynd. Med tanke på den oklara etiologin till kvarvarande symtom efter covid-19 vore en sådan studie av särskild vikt. Om, för att exemplifiera, flera vanliga symptom efter covid-19 skulle orsakas av en autoimmun reaktion borde dels en korrelation mellan infektionens svårighetsgrad och de efterföljande symptomen finnas, dels borde tecken på immunaktivering kunna spåras, exempelvis i form av autoantikroppar eller generellt förhöjda inflammationsparametrar.

Sammanfattningsvis finns i denna kartläggning dock inget underlag för att dra säkra slutsatser kring etiologin till de symtom som rapporteras efter genomgången covid-19. Ur etisk synvinkel är det den hållning som borde präglade sjukvården i stort.

Prioritering på osäker grund

Den etablerade "Nationella modellen för öppna prioriteringar" anger att åtgärder ska prioriteras utifrån en sammanvägning av patientnytta, evidens och kostnad. Eftersom patientnyttan av olika åtgärder vid kvarstående symtom efter covid-19 är oklar blir prioritering i praktiken omöjlig, och varje kostnad egentligen oacceptabel. Inrättande av särskilda mottagningar för behandling av ett i grunden oklart tillstånd riskerar att innebära en felallokering av knappa resurser. De sjukhusanknutna så kallade post-covid-mottagningar som redan etablerats utgår från att tillståndet är definierat och kräver en speciell organisation som inte ryms inom sedvanliga remissvägar. I ljuset av de studier som nu påträffats, med symtom som avtar med tiden, framträder denna satsning på som vilande på bräcklig grund. Vi kan också konstatera att SBU:s nyligen presenterade studie endast funnit en studie med låg bias avseende behandling och rehabilitering vid postcovid[3]

I primärvården finns god erfarenhet av att ta emot patienter som har en uttalad sjukdomskänsla, oavsett etiologi. Här finns beprövad erfarenhet för att individer med exempelvis symptom som kvarstår en tid efter covid-19 kan vara hjälpta av att få stöd och råd, dvs åtgärder som inte kräver specifik diagnos och som är neutrala i förhållande till etiologi. Trösta, kanske lindra när det inte finns omedelbar bot, men i avvaktan på självläkning.

Referenser

1. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results with Persistent Physical Symptoms among French Adults during the COVID-19 Pandemic. *JAMA Internal Medicine*. 2021. doi: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6454>.
2. Winter D, Braw Y. COVID-19: Impact of diagnosis threat and suggestibility on subjective cognitive complaints. *International journal of clinical and health psychology : IJCHP*. 2021;22(1):100253. doi: <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijchp.2021.100253>.
3. Elizabeth Åhsberg NP, Jessica Dagerhamn, André Sjöberg, Carl Gornitzki, Hanna Olofsson, Maria Ahlberg. Postcovid – behandling och rehabilitering vid postinfektiöst tillstånd efter covid-19 -Levande evidenskartan Stockholm, Sverige: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering; 2022 [updated 2022-04-25; cited 2022 April 25]. Available from: https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/postcovid_levande_oversikt/.

4 Sammanfattande diskussion

I denna levande systematiska översikt har efter två söktillfällen efter tillgänglig litteratur framkommit att andelen som rapporterar symtom efter covid-19 förefaller avta med tiden. Skillnaden mot en kontrollgrupp blir svårare att urskilja ju längre tid som förflutit sedan insjuknandet. Med reservation för tillkortakommanden i genomförandet av adekvata forskningsstudier inklusive granskningsprocedurer och publicering under pandemin liksom vår egen litteratursökning, selektion och granskning är detta ett lugnande besked. Oron för att infektion med SARS-CoV 2 skulle följas av utbredd organskada och en massiv sjuklighet i befolkningen har inte bekräftats på det sätt som befarades initialt. Det är dock viktigt att påpeka att ett detaljerat kunskapsläge kring eventuella långtidseffekter och risker på sikt av själva infektionen ännu ej finns tillgängligt. Det finns alltid undantag och enskilda patienter kan ha ett mer allvarligt förlopp. Vi har fokuserat på övergripande trender så långt vi kunnat utläsa dem ur litteraturen.

Covid-19 skiljer sig från tidigare pandemier i och med möjligheten till global kommunikation som snabbt når ut till stora delar av befolkningen. Tidigt i förloppet, redan maj 2020, började termen long covid att användas [1], och snart nog var frågan även uppe på den politiska dagordningen. Ingendera är något att invända emot. En ny okänd sjukdom av livshotande karaktär och en ekonomi som sätts i gungning orsakar både ångest och oro och kräver resoluta åtgärder. En del av de som insjuknat i covid-19 tidigt i pandemin under våren 2020, när inte heller tillräcklig testkapacitet fanns tillgänglig, hade rimligen kvarvarande postinfektiösa symtom när fenomenet långtidscovid började diskuteras i sociala media. Myndigheter och politiker som blivit tagna på sängen av den akuta vågen av covid-19 fick nu också möjligen ett visst tidsfönster för att bemöta nästa problem och visa handlingskraft. Vi vill därför sätta ett frågetecken kring varför diagnoskoderna U09.9 infördes så snabbt redan i oktober 2020. Diagnoskoderna postcovid eller postinfektiöst tillstånd efter covid-19 antyder ett kausalsamband mellan de symtom som rapporteras av den enskilda och den diagnoskod som används, vilket vi än idag inte vet med säkerhet i vilken omfattning det stämmer. Men i allmänhetens medvetande, tillika hos stora delar av sjukvårdspersonal och beslutsfattare och inte minst i media, är tillståndet ”postcovid” som orsakat av covid-19 fast etablerat.

Ur detta perspektiv är det intressant att ta del av den svenska statistiken, om än med all dess osäkerhet. Vi kan inte utläsa något samband mellan utbredningen i tid och rum av covid-19 i Sverige och omfattningen av individer som diagnosticeras med postcovid, men då statistiken är fragmentarisk är detta omöjligt. I Storbritannien rapporterade en större andel av de som testat positivt för covid-19 att de har långtidscovid än som rapporterar något av tolv vanliga symtom (se sid 25) [2]. Studien av Matta et al [3] visar att det finns ett samband mellan att rapportera långtidssymtom och egenbedömning av tidigare covid-19 (oavsett antikroppsstatus) men riktningen på detta samband är oklar. En ironisk poäng blir ju att koden bland annat infördes för att underlätta registrering inför framtida forskning. Ur vetenskaplig synvinkel ter det sig mer stringent att hålla fast vid diagnosen U08.9 covid-19 i den egna sjukdomshis-

torien, med tillägg av en specifik symtomkod, än att slå fast förekomsten av ett specifikt tillstånd innan man har mer underlag för detta. Olika länder kan haft olika bevekelsegrunder och möjligheter att hantera klassificeringsproblematiken. I Sverige är det Socialstyrelsen som ansvarar för detta. Framtida forskning får utvärdera användningen av diagnoskoden U09.9.

Det är lätt att komma i efterhand med påpekanden. Under pandemins gång växte kunskapen om covid-19 som en sjukdom inte enbart lokaliserad i luftvägarna utan med allvarliga systemeffekter i form av hyperkoagulabilitet och i vissa fall en omfattande inflammatorisk reaktion. I förväg var det givetvis inte enkelt att avgöra i vilken omfattning detta skulle leda till olika resttillstånd, och inte heller om den initiala infektionen påverkade efterförloppet. En viktig iakttagelse är dock att ett stormigt förlopp med IVA-vård som följd endast drabbade en liten andel av befolkningen, och också i avtagande takt med tillgång till vaccin och mindre aggressiva varianter av SARS-CoV 2. Av intresse är också att tillkomsten av diagnosen postcovid inte förefaller att i första hand ha drivits på av vare sig patienter eller medicinsk kompetens som hanterat de svårast sjuka patienterna.

Det är vidare intressant att notera hur både myndigheter, politiska och andra strukturer bidrog till att stärka konceptet postcovid som en separat diagnos orsakad av covid-19. Det gäller förvånansvärt nog även WHO Europa som i en publikation ifrån 2021 är förvånansvärt lite analytisk vad gäller etiologiska resonemang kring symtom efter genomgången covid-19 [4]. Vetenskapsrådets svarade också snabbt med att utlysa forskningsmedel på 50 miljoner om postcovid utan fokus på att klarlägga tillståndets etiologi [5]. Även Sveriges regering gav i mars 2021 myndigheten SBU i uppdrag att kartlägga kunskapsläget kring behandling av postcovid-19 [6], vilket ytterligare stärkte bilden av att sedvanliga behandlingsprinciper för rehabilitering efter infektionssjukdom inte var applicerbara [7].

Diagnostiska begrepp och kategoriseringar är kraftfulla verktyg i kliniskt arbete. Bakgrundsfaktorer, symtom och undersökningsfynd ska sorteras till ett mönster som för framåt mot en diagnos. De symtom som rapporteras av individer som genomgått covid-19 är mångfacetterade och differentialdiagnostiken är omfattande. Det kan finnas anledning att reflektera över effekter av om en diagnostisk möjlighet ges ett starkt företräde och öronmärkta resurser.

Det tog mindre än ett år från att SARS-CoV 2 började infektera människa till att en ny diagnos avseende dess långtidseffekter var på plats. I denna översikt av litteraturen avseende kvarvarande symtom bland de som haft covid-19 vs hos kontroller framkommer inget som talar för att en stor andel av de som fått covid-19 får mycket långdragna svåra symtom. Det finns därför anledning att ifrågasätta det vetenskapliga underlaget för diagnosen postcovid och om de prioriteringar som gjorts med bland annat inrättande av specifika mottagningar varit försvarbar eller om det orsakat undanträngningseffekter. Vidare kan finnas anledning att reflektera över eventuella följder av att tillståndet postcovid framställts som hotande för stora grupper i befolkningen.

Referenser

1. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.
2. Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C. Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk/26april2020to1august2021>. Accessed April 11, 2021.
3. Matta J, Wiernik E, Robineau O, Carrat F, Touvier M, Severi G, et al. Association of Self-reported COVID-19 Infection and SARS-CoV-2 Serology Test Results With Persistent Physical Symptoms Among French Adults During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):19-25.
4. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, MacDermott N, Morsella A, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Copenhagen (Denmark): European Observatory Policy Briefs, No. 39; 2021.
5. Vetenskapsrådet. Projektbidrag för forskning om postcovid. 2021. Available at: <https://www.vr.se/soka-finansiering/utlysningar/2021-04-20-projektbidrag-for-forskning-om-postcovid.html>. Accessed April 11, 2021.
6. Socialdepartementet. Uppdrag att löpande utvärdera och sprida kunskap om det vetenskapliga stödet avseende långvariga effekter av sjukdomen covid-19. 2021. Available at: https://www.regeringen.se/493511/globalassets/regeringen/dokument/socialdepartementet/uppdrag-sbu-att-utvardera-langvariga-effekter-av-covid19-s2021_02146-delvis.pdf. Accessed April 11, 2021.
7. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Postcovid – behandling och rehabilitering vid postinfektiöst tillstånd efter covid-19: Levande evidenskartan. 2021. Available at: https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/postcovid_levande_oversikt/. Accessed April 11, 2021.

Kunskapsluckor

Följande kunskapsluckor har hittills identifierats i samband med arbetet med denna levande systematiska översikt:

- Organförändringar efter genomgången covid-19
- Samband mellan organförändringar efter covid-19 och långtidssymtom
- Kartläggning av långtidssymtom efter covid-19 i olika patientpopulationer
- Vaccination och frekvens av långtidssymtom.
- Olika varianter av SARS-CoV 2 och frekvens av långtidssymptom.

Appendices

Appendix 1 Litteratursökning

MEDLINE via Ovid 211214

Söktermer	
Post Covid	
1.	"chronic covid*" .ab,kf,ti.
2.	"long covid*" .ab,kf,ti.
3.	("longterm covid*" or "long term covid* ").ab,kf,ti.
4.	"persistent covid*" .ab,kf,ti.
5.	("post acute covid*" or "postacute covid* ").ab,kf,ti.
6.	(prolong?ed adj3 covid*).ab,kf,ti.
7.	"post covid*" .ti,ab,kf.
8.	(post adj1 (covid* or ncov or sarscov* or "sars-cov*" or 2019ncov)).ab,kf,ti.
9.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8
Limits	
10.	(Animals/ not Humans/) or (Child/ not Adult/) or case reports/
11.	9 not 10
12.	limit 11 to (english language and yr="2020 -current")
13.	2021-12-14 Nya referenser: 797, efter dubblettsortering: 222

Embase via embase.com 211214

Söktermer	
Post Covid	
#1	'chronic covid*':ab,kw,ti
#2	'long covid*':ab,kw,ti
#3	'longterm covid*':ab,kw,ti OR 'long term covid*':ab,kw,ti
#4	'persistent covid*':ab,kw,ti
#5	'post acute covid*':ti,kw,ab OR 'postacute covid*':ti,kw,ab
#6	prolong\$ed NEAR/3 covid*
#7	'post covid*':ab,kw,ti
#8	(post NEXT/1 (covid* OR ncov OR sarscov* OR 'sars-cov*' OR 2019ncov)):ab,kw,ti
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8
Limits	
#10	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8) NOT ([animals]/lim NOT [humans]/lim) NOT ([child]/lim NOT [adult]/lim) NOT 'case report'/de AND [english]/lim AND [2020-2021]/py
#11	2021-12-14 Nya referenser: 831, efter dubblettsortering: 705

Cochrane via Wiley 211214

Söktermer**Post Covid**

1.	(chronic NEXT covid*):ti,ab,kw
2.	(long NEXT covid*):ti,ab,kw
3.	((longterm NEXT covid*) or ("long term" NEXT covid*)):ti,ab,kw
4.	(persistent NEXT covid*):ti,ab,kw
5.	((("post acute" NEXT covid*) or (postacute NEXT covid*)):ti,ab,kw
6.	((prolonged NEAR/3 covid*)):ti,ab,kw
7.	((prolongued NEAR/3 covid*)):ti,ab,kw
8.	(post NEXT covid*):ti,ab,kw
9.	(post NEXT/1 (covid* or ncov or sarscov* or sars-cov* or 2019ncov)):ti,ab,kw
10.	#1 or #2 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8

Limits

11.	Year 2020 - current
12.	2021-12-14 Nya referenser: 32, efter dubblettsortering: 31

PsycInfo via Ebsco 211214

Söktermer**Post Covid**

1.	TI "chronic covid*" OR AB "chronic covid*" OR SU "chronic covid*"
2.	TI "long covid*" OR AB "long covid*" OR SU "long covid*"
3.	TI (("longterm covid*" or "long term covid*")) OR AB (("longterm covid*" or "long term covid*")) OR SU (("longterm covid*" or "long term covid*"))
4.	TI "persistent covid*" OR AB "persistent covid*" OR SU "persistent covid*"
5.	TI (("post acute covid*" or "postacute covid*")) OR AB (("post acute covid*" or "postacute covid*")) OR SU (("post acute covid*" or "postacute covid*"))
6.	TI (prolong#ed N4 covid*) OR AB (prolong#ed N4 covid*) OR SU (prolong#ed N4 covid*)
7.	TI "post covid*" OR AB "post covid*" OR SU "post covid*"
8.	TI ((post W1 (covid* or ncov or sarscov* or "sars-cov*" or 2019ncov))) OR AB ((post W1 (covid* or ncov or sarscov* or "sars-cov*" or 2019ncov))) OR SU ((post W1 (covid* or ncov or sarscov* or "sars-cov*" or 2019ncov)))
9.	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8

Limits

10.	Narrow by Language:- English, Publication Date 2020 - current
11.	2021-12-14 Nya referenser: 38, efter dubblettsortering: 38

Appendix 2 Studier exkluderade på fulltextnivå

Studies	Reason för exclusion
H. Estiri, Z. H. Strasser, G. A. Brat, et al. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. <i>BMC medicine</i> . 2021, 19: 249.	Covid negative control
M. Sivan, A. Parkin, S. Makower, et al. Post-COVID syndrome symptoms, functional disability, and clinical severity phenotypes in hospitalized and nonhospitalized individuals: A cross-sectional evaluation from a community COVID rehabilitation service. <i>Journal of Medical Virology</i> . 2021, 34:1273-1284.e9.	No covid-negative controls
M. P. Cassar, E. M. Tunnicliffe, N. Petousi, et al. Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. <i>EClinicalMedicine</i> . 2021, 41: 1-12.	No follow-up data in controls
A. S. Rudberg, S. Havervall, A. Manberg, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. <i>Nat Commun</i> . 2020, 11: 5064.	No follow-up time
P. Boscolo-Rizzo, T. Hummel, C. Hopkins, et al. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. <i>Rhinology</i> . 2021, 59: 517-527.	No symptoms reported
B. Bowe, Y. Xie, E. Xu, et al. Kidney outcomes in long COVID. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> . 2021, 32: 2851-2862.	No symptoms reported
A. G. Mainous, 3rd, B. J. Rooks and F. A. Orlando. Risk of New Hospitalization Post-COVID-19 Infection for Non-COVID-19 Conditions. <i>Journal of the American Board of Family Medicine : JABFM</i> . 2021, 34: 907-913.	No symptoms reported
H. Mejia-Renteria, A. Travieso, A. Sagir, et al. In-vivo evidence of systemic endothelial vascular dysfunction in COVID-19. <i>International journal of cardiology</i> . 2021, 345: 153-155.	No symptoms reported
D. Tohamy, M. Sharaf, K. Abdelazeem, et al. Ocular manifestations of post-acute covid-19 syndrome, upper egypt early report. <i>Journal of multidisciplinary health-care</i> . 2021, 14: 1935 1944.	No symptoms reported
K. Bhaskaran, C. T. Rentsch, G. Hickman, et al. Overall and cause-specific hospitalisation and death after COVID-19 hospitalisation in England: cohort study in OpenSAFELY using linked primary care, secondary care and death registration data. Preprint. 2021.	Not published
I. H. Caspersen, P. Magnus and L. Trogstad. Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort. Preprint. 2021.	Not published
M. Roessler, F. Tesch, M. Batram, et al. Post COVID 19 in children, adolescents, and adults: results of a matched cohort study including more than 150,000 individuals with COVID 19. Preprint. 2021.	Not published
P. Dudouet, S. Cammilleri, E. Guedj, et al. Aortic 18F-FDG PET/CT hypermetabolism in patients with long COVID: a retrospective study. <i>Clinical Microbiology and Infection</i> . 2021, 27: 1873-1875.	Selected population
S. Kopishinskaia, D. Lapshova, M. Sherman, et al. Clinical Features in Russian Patients with COVID-Associated Parosmia/Phantosmia. <i>Psychiatria Danubina</i> . 2021, 33: 130-136.	Selected population
D. Yildirim, S. G. Kandemirli, D. E. Tekcan Sanli, et al. A Comparative Olfactory MRI, DTI and fMRI Study of COVID-19 Related Anosmia and Post Viral Olfactory Dysfunction. <i>Academic Radiology</i> . 2021, 31-41.	Selected population
M. E. Kahraman, F. Yüksel and Y. Özbuğday. The relationship between Covid-19 and mucociliary clearance. <i>Acta Oto-Laryngologica</i> . 2021, 141: 989-993.	Follow-up < 4 weeks
Y. H. Liu, Y. R. Wang, Q. H. Wang, et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. <i>Mol Neurodegener</i> . 2021, 16: 48.	Follow-up < 4 weeks

(continued)

L. C. Lund, J. Hallas, H. Nielsen, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> . 2021, 21: 1373-1382.	Follow-up < 4 weeks
H. Y. Park, I. A. Song and T. K. Oh. Dementia Risk among Coronavirus Disease Survivors: A Nationwide Cohort Study in South Korea. <i>J Pers Med</i> . 2021, 11: 1015.	Short follow-up time (< 4 weeks)
H. Y. Park, I. A. Song, S. H. Lee, et al. Prevalence of mental illness among COVID-19 survivors in South Korea: nationwide cohort. <i>BJPsych Open</i> . 2021, 7: e183.	Short follow-up time (< 4 weeks)
M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2021, 8: 416-427.	Short follow-up time (< 4 weeks)
J. Mittal, A. Ghosh, S.P. Bhatt et al. High prevalence of post COVID-19 fatigue in patients with type 2 diabetes: A case-control study. <i>Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews</i> 2021, 15, 102302.	Control group
L. Griffanti, B. Raman, F. Alfaro-Almagro, et al. Adapting the UK Biobank Brain Imaging Protocol and Analysis Pipeline for the C-MORE Multi-Organ Study of COVID-19 Survivors. <i>Frontiers in Neurology</i> . 2021, 12: 1-15.	Wrong focus
R. Jandhyala. Design, validation and implementation of the post-acute (long) COVID-19 quality of life (PAC-19QoL) instrument. <i>Health and quality of life outcomes</i> . 2021, 19: 229.	Wrong focus
J. K. Logue, N. M. Franko, D. J. McCulloch, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. <i>JAMA Netw Open</i> . 2021, 4: e210830.	Wrong focus
Mainous Arch G, Rooks Benjamin J., Orlando Frank A. Risk of New Hospitalization Post-COVID-19 Infection for Non-COVID-19 Conditions. <i>Journal of the American Board of Family Medicine</i> . 2021, 34 (5): 907-913.	Wrong focus
F. A. von Meijenfildt, S. Havervall, J. Adelmeijer, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome: Comment from von Meijenfildt et al. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2021, 267-269.	Wrong focus
Y. Szekely, Y. Lichter, S. Sadon, et al. Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. <i>Journal of the American Society of Echocardiography</i> . 2021, 34: 1273-1284.e9.	Wrong focus
L. J. Xiong, B. L. Zhong, X. J. Cao, et al. Possible posttraumatic stress disorder in Chinese frontline healthcare workers who survived COVID-19 6 months after the COVID-19 outbreak: prevalence, correlates, and symptoms. <i>Transl Psychiatry</i> . 2021, 11: 374.	Wrong focus

Appendix 3 Symtom rapporterade av patienter som sjukhusvårdats på grund av covid-19 efter > 4 veckor och av covid-19 negativa kontroller från slutenvården

Author year country	Symptoms/diagnosis	AOR or frequency (%) of symptoms/diagnosis												
		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls		
J. R. Chevinsky USA 2021 [9]	General & Other	1-2 months		AOR (95 CI %)		2-3 months		AOR (95 CI %)		3-6 months		AOR (95 CI %)		
	Coagulation/hemorrhagic disorders	-	-	1.3 (0.95–1.7)	-	-	0.65 (0.46–0.90)	-	-	0.66 (0.45–0.97)	-	-	-	
	Acute and unspecified renal failure	-	-	0.74 (0.56–0.99)	-	-	0.67 (0.48–0.92)	-	-	0.56 (0.39–0.80)	-	-	-	
	Respiratory-Cardiac													
	Other lower respiratory disease	-	-	1.8 (1.3–2.5)	-	-	1.6 (1.1–2.3)	-	-	1.5 (0.99–2.2)	-	-	-	
	Respiratory signs/symptoms	-	-	1.4 (1.1–1.8)	-	-	1.2 (0.95–1.6)	-	-	1.3 (0.99–1.8)	-	-	-	
	Acute pulmonary embolism	-	-	1.4 (0.93–2.1)	-	-	1.2 (0.72–1.9)	-	-	1.2 (0.70–2.1)	-	-	-	
	Chest pain	-	-	1.3 (1.0–1.7)	-	-	0.86 (0.65–1.1)	-	-	0.77 (0.58–1.0)	-	-	-	
	Circulatory signs/symptoms	-	-	1.3 (1.1–1.7)	-	-	0.78 (0.60–1.0)	-	-	0.72 (0.54–0.96)	-	-	-	
	Pneumonia (not tuberculosis)	-	-	1.3 (0.89–2.0)	-	-	0.88 (0.53–1.5)	-	-	1.0 (0.58–1.9)	-	-	-	
	Respiratory insufficiency	-	-	1.0 (0.70–1.4)	-	-	0.93 (0.65–1.3)	-	-	0.73 (0.47–1.1)	-	-	-	
	Neuro-psychiatric													
	Nervous system signs/symptoms	-	-	1.3 (1.1–1.6)	-	-	0.9 (0.70–1.1)	-	-	1.1 (0.86–1.5)	-	-	-	
Neurocognitive disorders	-	-	1.2 (0.87–1.7)	-	-	1.1 (0.77–1.6)	-	-	1.1 (0.72–1.7)	-	-	-		
M. Elkan 2021 Israel [10]	General & Other											9 months	p-value	
	Fatigue	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	28.8	16	-
	Muscle pain	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13.6	-	-
	Decreased stamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.6	5	-
	Additional hospitalization	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14.3	11.9	ns
	Respiratory-Cardiac													
	Breathlessness	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10.6	7	-
	Psychosocial													
	Neurocognitive impairment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.1	-	-
	Somnipathy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.1	-	-
	Anxiety/Depression	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.6	-	-
	HQoL Rand-36 scores (9 domain)													
	8 domains	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
1 domain (Health change relative to a year ago)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.004*

AOR adjusted odds ratio
- not recorded

Appendix 4 Symtom rapporterade av patienter som handlagts i öppenvården på grund av covid-19 efter > 4 veckor och av covid-19 negativa kontroller från öppenvården

Author year country	Symptoms/diagnosis	AOR, HR or frequency (%) of symptoms/diagnosis											
		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls	
		1-2 months	AOR (95 CI %)	2-3 months	AOR (95 CI %)	3-4 months	AOR (95 CI %)						
Chevinsky USA 2021 [9]	General & Other												
	Fatigue	-	-	1.5 (1.1–1.8)	-	-	0.84 (0.65–1.1)	-	-	1.1 (0.90–1.4)	-	-	-
	Headache (including migraine)	-	-	1.3 (1.1–1.7)	-	-	0.95 (.75–1.2)	-	-	1.0 (0.80–1.3)	-	-	-
	Musculoskeletal pain	-	-	0.94 (0.79–1.1)	-	-	0.94 (0.79–1.1)	-	-	0.93 (0.76–1.1)	-	-	-
	Respiratory-Cardiac												
	Pneumonia (not tuberculosis)	-	-	4.6 (3.3–6.6)	-	-	2.2 (1.5–3.3)	-	-	1.2 (0.80–1.8)	-	-	-
	Acute pulmonary embolism	-	-	2.8 (1.3–6.0)	-	-	2.3 (1.1–4.8)	-	-	-	-	-	-
	Chest pain	-	-	1.9 (1.5–2.3)	-	-	1.5 (1.2–1.9)	-	-	1.3 (1.0–1.6)	-	-	-
	Respiratory insufficiency	-	-	1.9 (1.3–2.6)	-	-	1.8 (1.2–2.7)	-	-	1.1 (0.70–1.8)	-	-	-
	Respiratory signs and symptoms	-	-	1.6 (1.3–2.0)	-	-	1.1 (.80–1.4)	-	-	1.4 (1.0–1.8)	-	-	-
	Heart failure	-	-	1.5 (1.1–2.1)	-	-	0.88 (0.61–1.3)	-	-	1.1 (0.70–1.6)	-	-	-
	Circulatory signs and symptoms	-	-	1.5 (1.2–1.8)	-	-	1.0 (0.80–1.3)	-	-	0.98 (0.76–1.28)	-	-	-
	Neuro-psychiatric												
	Neurocognitive disorders	-	-	3.2 (1.9–5.3)	-	-	1.7 (1.1–2.7)	-	-	2.5 (1.4–4.5)	-	-	-
	Nervous system signs and symptoms	-	-	1.4 (1.1–1.7)	-	-	1.0 (0.8–1.2)	-	-	1.2 (1.0–1.5)	-	-	-
	Anxiety and fear-related disorders	-	-	1.3 (1.0–1.6)	-	-	0.93 (0.72–1.2)	-	-	0.81 (0.63–1.0)	-	-	-
	Problems sleeping	-	-	1.2 (0.90–1.5)	-	-	0.86 (0.65–1.1)	-	-	0.92 (0.68–1.2)	-	-	-
Depressive disorders	-	-	1.0 (0.80–1.4)	-	-	0.97 (0.72–1.3)	-	-	0.76 (0.55–1.1)	-	-	-	
Taquet 2021 UK, USA [3]	General & Other							3-6 months	HR (95 CI %)				
	Fatigue	-	-	-	-	-	-	5.9	2.65 (2.22–3.08)	-	-	-	
	Headache	-	-	-	-	-	-	4.6	1.58 (1.13–2.04)	-	-	-	
	abdominal symptoms	-	-	-	-	-	-	8.3	3.85 (3.27–4.41)	-	-	-	
	Pain	-	-	-	-	-	-	7.2	3.00 (2.49–3.52)	-	-	-	
	Myalgia	-	-	-	-	-	-	1.5	0.78 (0.53–1.04)	-	-	-	
	Respiratory-Cardiac												
	Abnormal breathing	-	-	-	-	-	-	7.9	4.40 (3.90–4.88)	-	-	-	
	Chest/Throat pain	-	-	-	-	-	-	5.7	2.69 (2.26–3.15)	-	-	-	
	Psychosocial												
	Anxiety/Depression	-	-	-	-	-	-	15.5	4.97 (4.25–5.70)	-	-	-	
Cognitive symptoms	-	-	-	-	-	-	3.9	1.18 (0.89–1.48)	-	-	-		

(continued)

Author year country	Symptoms/diagnosis	AOR, HR or frequency (%) of symptoms/diagnosis													
		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls		Covid-19		Controls			
Havervall 2021 Sweden [4]	General & Other	≥ 2 months		p-value		≥ 4 months		p-value		-	-	≥ 8 months		p-value	
	Loss of smell	14.6	0.6	-	-	10.8	0.4	-	-	-	-	9	0.1	-	-
	Fatigue	8.4	5.3	-	-	6.8	4.4	-	-	-	-	4	1.5	-	-
	Loss of taste	7.7	0.6	-	-	5.3	0.3	-	-	-	-	3.7	0.1	-	-
	Headache	2.8	3.2	-	-	2.5	2.2	-	-	-	-	1.5	1	-	-
	Muscle/joint pain	1.9	1.8	-	-	1.5	0.9	-	-	-	-	0.6	0.4	-	-
	Respiratory-Cardiac														
	Breathlessness	4.3	1.1	-	-	3.4	0.9	-	-	-	-	1.9	0.3	-	-
	Palpitations	2.5	1.7	-	-	1.9	1.2	-	-	-	-	0.6	0.7	-	-
	Psychosocial														
	Sleeping disorder	3.1	2	-	-	2.8	1.8	-	-	-	-	2.2	0.8	-	-
	Concentration impairment	2.2	1.1	-	-	1.9	0.8	-	-	-	-	0.6	0.2	-	-
	Memory impairment	1.5	1	-	-	1.2	0.6	-	-	-	-	0.3	0.3	-	-
Soraas 2021 Norway [12]	General & Other					~ 4 months		p-value							
	Fatigue	-	-	-	-	23	20	0.053	-	-	-	-	-	-	-
	Changed sense of smell/taste	-	-	-	-	14	2	<0.001	-	-	-	-	-	-	-
	Headache	-	-	-	-	13	23	<0.001	-	-	-	-	-	-	-
	Nasal symptoms	-	-	-	-	11	24	<0.001	-	-	-	-	-	-	-
	Body ache, muscular pain	-	-	-	-	8	12	<0.004	-	-	-	-	-	-	-
	Sore throat	-	-	-	-	7	22	<0.001	-	-	-	-	-	-	-
	Abdominal pain/nausea/diarrhoea	-	-	-	-	6	11	<0.001	-	-	-	-	-	-	-

AOR adjusted odds ratio

CFQ Chalder Fatigue Scale

EQ-5D-5L=EuroQol five-dimension five-level questionnaire.

EQ-VAS EuroQol Visual Analogue Scale, ranging from 0 (worst imaginable health) to 100 (best imaginable health).

HCWs healthcare workers

mMRC=modified British Medical Research Council

WHO-5 scale World Health Organization Wellbeing Index questionnaire

Appendix 5 Påträffade studier som kartlagt undersökningsfynd hos patienter som haft covid-19 i jämförelse med kontroller

Inpatients

Author year country	Recruitment period	Population / clinical severity		Diagnosis covid-19	Participants (n) mean age (y), sex (F)		Assessment time median (IQR)		Outcome assessment	Findings
		Covid	Controls		Covid	Controls	Covid	Controls		
Multi-organ										
Huang 2021 China [6]	2020, Jan-May	Inpts 100% Mild 17% Moderate 52% Severe 14% Critical 4%	Age, sex and comorbidities matched controls from healthy community-dwelling	Laboratory confirmed	n=1164 Age 58 F 46%	n=1164 Age 59 F 46%	12 months after symptom onset	-	Lab tests	For covid-19 patients vs controls: Leucocyte count < 4x10 ⁹ , 5% vs 3%; p=0.023 eGFR < 90 ml/min, 33% vs 26%; p=0.0003 Anemia, 1% vs 3%; p=0.006 HbA1C ≥ 6.5%, 10% vs 14%; p= 0.004
Cassar 2021 UK [13]	2020, March-May	Inpts 100% (36% ICU)	Age-, sex-, BMI-, and comorbidity matched controls from the general population during the same period.	RT-PCR	n=58 Age 55 F 41%	n=30 Age 54 F 40%	2 months and 6 months after infection	-	Lab tests, MRI, spirometry, walk test, valited scales/questionnaires	By 2-3 months, covid-19 patients had with increased cardiac T1 (marker of fibrosis) compared with controls (p<0.05) and late gadolinium enhancement (marker of focal fibrosis). In covid-19 group, lung parenchymal abnormalities found in 60% of patients on CMR. Peak O2 consumption was reduced on CPET in 55% of patients. NT-proBNP was elevated in 20% of patients. By 6 months, T1 and LGE had improved in the covid-19 group and were comparable to controls. Lung parenchymal abnormalities found in 57% of covid-19 patients on CMR. Peak O2 consumption was reduced on CPET in 25% of patients.
Brain/neuro-psycho										
Lu 2020 China [14]	2020 Jan-Feb	Inpts 100% Mild 78% Severe 20% Critical 2%	Age- and sex-matched volunteers were recruited through social media	RT-PCR	n=60 Age 44 F 43%	n=39 Age 46 F 43%	Mean 97 days after infection	-	MRI and clinical follow-up (questionnaire)	Significant differences of MRI-neuroimaging were detected in the functional regions that correlate with memory loss and smell loss between covid-19 patients and controls.
Heart-vascular										
Lassen 2021 Denmark [15]	2020 March-June	Inpatients 100% (19 % ICU)	1:1 age and sex matched controls from the general population (in 5th Copenhagen City heart Study) (history control)	Laboratory confirmed	n=91 Age 63 F 41%	n=91 Age 62 F 41%	77 days (72–92) after first examinations during hospitalization	-	Echocardiography	Measurements of LV and RV function in recovered COVID-19 patients were within normal reference ranges. Global longitudinal strain, tricuspid annular plane systolic excursion, and right ventricular longitudinal strain were lower in the COVID-group compared with matched controls.

Inpatients (continued)

Author year country	Recruitment period	Population / clinical severity		Diagnosis covid-19	Participants (n) mean age (y), sex (F)		Assessment time median (IQR)		Outcome assessment	Findings
		Covid	Controls		Covid	Controls	Covid	Controls		
Mejia-Renteria 2021 Spain [16]	2020 June-Nov	Inpts 100%	Matched healthy controls from a early cohort (historical control)	RT-PCR	Postcovid n=52 Age 59 F 53%	n=72 Age 54 F 50%	Post-covid: 102 days from onset Acute covid: 10 days from symtpms onset History controls	-	Systemic endothelial vascular function	Systemic endothelial vascular function was lower in the post-covid group compared to the acute covid group (p = 0.0043) and controls (p < 0.0001).
Wang 2021 China [17]	2020 May-July	Inpatients 100% Moderate 72.7% Severe 25.0% critical 2.3% No previous cardiac diseases	Age- and sex-matched healthy controls in a previously health screening database in the same hospital	Clinical records	n= 44 Age 48 F 57%	n= 31 Age 47 F 39%	Mean 103 days after discharge	-	Cardiovascular magnetic resonance	30% of covid-19 patients had myocardial damage (late gadolinium enhancement). No such damage was observed among healthy controls.
Lung										
Salem 2021 Saudi Arabia [18]	2020 March-Oct.	Inpatients 100% (10% ICU)	Age, sex and BMI matched by age, sex from healthy volunteers from the university students and employees	RT-PCR	n= 20 Age 47 F 35%	n= 30 Age 42 F 30%	Mean 167 days (102–283) after discharge	-	Spirometry, body plethysmography, diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO), fractional exhaled nitric oxide (FeNO)	A significant reduction in total lung capacity, forced vital capacity, forced expiratory volume, FEV1/FEV, and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) was observed for covid-19 patients vs healthy controls. Restrictive lung impairment was observed in 50% of covid-19 patients vs 20% in controls (p< 0.05). Diffusion defect was observed in 35% of covid-patients vs 23% in controls (p< 0.05).
Liver										
Radzina 2021 Latvia [19]	2020 Oct.-Dec.	Outpatient (mild) 43% Inpatients 60% (moderate 33%, severe 23%)	Clinically healthy controls, not matched	Anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG antibody	n=56 Age 42 F 50%	n=34 Age 40 F 63%	6.4 months (range 3-9) after diagnosis	-	Imaging findings (multiparametric ultrasound US, CT, MR) and blood test	Post-COVID-19 patients had significantly altered liver elasticity, viscosity, and steatosis values, with particularly high fibrosis scores compared with controls (P <0 .001). US changes were more pronounced in 17/34 hospitalized patients with moderate or severe disease.

Inpatients (continued)

Author year country	Recruitment period	Population / clinical severity		Diagnosis covid-19	Participants (n) mean age (y), sex (F)		Assessment time median (IQR)		Outcome assessment	Findings
		Covid	Controls		Covid	Controls	Covid	Controls		
Cennamo 2021 Italy [20]	-2020 Oct.	Inpts: 100% (moderate) No history of ocular disorders	Age and sex matched with healthy controls	Lab test or clinical diagnosis	n=40 Age 50 F 28%	n=40 Age 49 F 28%	Mean 4.1 months after discharge	-	Optical coherence tomography angiography.	Vessel density and retinal nerve fiber layer were significantly reduced (p<0.05) in the covid-19 group vs in controls.
Gambini 2021 Italy [21]	2020 April-May	Inpts: 100% (12% ICU) Without history of ocular disorders	Healthy controls. Without history of ocular disorders. Not matched.	RT-PCR	n=64 Age 56 F 34%	n=50 Age 50 F 32%	Mean 60 days after the infection	-	Ophthalmological examination	Dry eye disease was significantly increased in post COVID-19 patients compared to in controls.
Savastano 2020 Italy [22]	2020 March- June	Inpts: 100% (ICU 6%)	Matched healthy controls chosen randomly from the hospital databases.	RT-PCR	n=80 Age 53 F 43%	n=30 Age 49 F 57%	Mean 60 days after the infection	-	Ophthalmological examination	The radial peripapillary capillary plexus perfusion density was lower in post-covid patients compared to in controls.
Savastano 2021 Italy [23]	2020 March-June	Inpts: 100% (ICU 13%)	Healthy patients chosen randomly from hospital patients. Not matched.	RT-PCR	n=70 Age 54 F 44%	n=22 Age 45 F 64%	Mean 60 days after the infection	-	Ophthalmological examination	No significant differences were observed in macular vessel density, vessel perfusion and ganglion cell layer between the covid- and control groups.
Tohamy 2021 Egypt [24]	2020, Sept - 2021, March	Inpts: 100% Mild 30% Moderate 25% Severe 45%	Matched controls chosen randomizedly from the hospital registration system	RT-PCR, serological test	n=100 Age 56 F 43%	n=100 Age 57 F 49%	1-3 months post 2 neg covid tests	-	Lab-tests and complete ophthalmological examinations	ESR (p<0.001) and D-dimer (P=0.002) were higher among covid-19 patients compared to controls. The proportion of patients with the following ocular manifestations were higher: retinal vascular occlusion (5% vs 2%, p= 0.006) anterior ischemic optic neuropathy (2% vs 0) uveitis (3% vs 0) central serous chorioretinopathy (2% vs 0)

ICD-10-CM International Classification of Diseases

Inpts inpatients

HCW healthcare works

- not recorded

IQR interquartile range

Outpts outpatients

RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction

Outpatients

Author year country	Recruitment period	Population / clinical severity		Diagnosis covid-19	Participants (n) mean age (y), sex (F)		Assessment time median (IQR)		Outcome assessment	Findings
		Covid	Controls		Covid	Controls	Covid	Controls		
Multi-organ										
Dennis 2021 UK [25]	2020, April-Sept	Outpts 81% Inpats 19%	Age-matched healthy controls	Lab test / clinical diagnosis	n=201 Age 44 F 71%	n=36 Age 39 F 40%	141 days (110–162) after onset of symptom	-	Multiorgan MRI	The proportion of patients with impaired organ was higher in the covid group compared with healthy controls: pancreas-ectopic fat (p<0.001), liver-ectopic fat or elevated T1 (p<0.05), myocarditis (p<0.05).
Brain/neuro-psycho										
Greco 2021 Italy [26]	2019, Oct-Dec vs 2020, June-July	Nursing home	1. pre-, post control 2. age-matched controls from the same nursing home with a negative covid-19 test	RT-PCR	n=76 Age 85 F 72%	n=76 Age 85 F 74%	Mean 92 days post infection	-	Physical function (handgrip, walking speed), frailty, Mini-mental state scores (MMS)	19% deterioration in handgrip, 22% decrease in walking speed, 21% increase in Frail-NH scores was found among covid-19 patients vs healthy controls, OR for frailty 4.95 (95% CI 1.13-21.6). No difference was observed for cognitive decline. A significant 10% decrease in MMS over the study period was found among both cases and controls compared with the pre-covid period.
Kanberg 2021 Sweden, UK [27]	2020, Feb-Nov	Outpts 52% (mild 24%, moderate 28%) Inpatients 48% (severe)	Age-matched healthy controls recruited locally from HCWs	RT-PCR	n=100 Age 55 (median) F 43%	n=51 Age 55 (median) F 75%	225 (187–262) days after onset of symptoms	-	Lab tests for CNS injury biomarkers	In the covid-19 group, the concentrations of biomarkers of CNS damage were normalized and no differences were found compared to the control group. 50% of patients in the covid-19 group reported persistent neurological symptoms (fatigue 40%, "brain-fog" 29%, and changes in cognition 25%). No correlation was found between persistent neurological symptoms and the severity of covid-disease.
Mattioli 2021 Italy [28]	2020 February	Outpts 98% Inpts (severe) 2%	Non-covid HCWs from the same hospital. Not matched	RT-PCR	n=20 Age 48 F 75%	n=30 Age 46 F 76%	4 months after diagnosis	-	Neurological/cognitive examinations and tests	General cognitive impairment was not found in the covid-19 groups vs controls. The number of impaired neuropsychological tests was not significantly increased. Anxiety, stress and depression scores were significantly higher in the covid-19 group.
Kidney										
Bowe 2021 USA [29]	2020, March-2021, May	Outpts: 81% Inpts: 19% (5% ICU)	25:1 matched controls from the same data-set	RT-PCR	n=89,126 Age 66 F 10%	n=1637,467 Age 69 F 9%	164 days (127-268) after diagnosis	172 days (133-282)	Laboratory tests of kidney function	There was a higher risk of acute kidney insufficiency, eGFR decline, end-stage kidney disease and major adverse kidney events in the covid-19 group compared with controls. Risk of post-acute kidney outcomes was increased according to the severity of the acute infection (non-hospitalized/hospitalized/ICU).

Outpatients (continued)

Author year country	Recruitment period	Population / clinical severity		Diagnosis covid-19	Participants (n) mean age (y), sex (F)		Assessment time median (IQR)		Outcome assessment	Findings
		Covid	Controls		Covid	Controls	Covid	Controls		
Eye										
Bitirgen 2021 Turkey [30]	-	Outpts: 82% Inpts: 18% (8% ICU)	Healthy controls, not matched	RT-PCR	n=40 Age 45 F 45%	n=30 Age 46 F 46%	mean 3.7 months after diagnosis	-	Fibromyalgia questionnaires, corneal confocal microscopy	Corneal small nerve fibre loss and increased dendritic cells were found in covid-19 patients, especially those with neurological symptoms.
Olfactory/gustatory and chemesthesis function										
Boscolo-Rizzo 2021 Italy [31]	2020 March-April	Outpts 100%	HCWs from two hospitals in the same municipality, matched for age and sex	RT-PCR	n=100 Age 49 F 39%	n=100 Age 49 F 39%	401 (388-413) days after diagnosis	-	Olfactory/gustatory function tests and psychophysical evaluation	Olfactory dysfunction was found in 46% of covid-19 patients vs 10% of controls; and gustatory impairment in 27% vs 10%. Nasal trigeminal sensitivity was significantly lower in covid-19 patients compared with controls.
Endocrine										
Pazir 2021 Turkey [32]	2018, Jan.- 2020, Nov.	Outpts 100% (mild)	The same patients group pre-covid infection Historical self-control	RT-PCR	n=24 Age 35 F 0	n=24 Age 35 F 0	112 days after covid test	-	Semen analysis	Total motility (p = 0.01) and total motile sperm count (p = 0.02) was significantly decreased post-covid infection compared to the pre-infection values.
Various										
Holmes 2021 Australia, UK [33]	-	Outpts 100%	Healthy controls, not matched	-	n=27 Age - Female -	n=41 Age - Female --	3 months post acute phase	-	Plasma samples by Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy and mass spectrometry	Most metabolic parameters showed normal levels, except for plasma taurine and the glutamine/glutamate ratios which were not normalized in most covid-19 patients.

HCW healthcare works
 Inpts inpatients
 IQR interquartile range
 - not recorded

ICD-10-CM International Classification of Diseases
 Outpts outpatients
 RT-PCR reverse transcription polymerase chain reaction

Appendix 6 Pågående primärstudier och systematiska översikter som jämför symtom och under sökningsfynd hos patienter som haft covid-19 med covid-19 negativa kontroller.

Primary studies registered in clinicaltrials.gov March 2022 (n=14)

Registered	Title	Country
March 16, 2022	Pulmonary and Extrapulmonary Impacts of COVID-19 on Young Adults NCT05282043	Turkey
February 15, 2022	CORona (COVID-19) Follow Up Study: Epidemiology, Pathophysiology, Prediction, and Communication NCT05240742	Netherlands
February 14, 2022	Imbalances of Regional Pulmonary Ventilation in Patients With Post-acute-COVID-19 NCT05238623	Germany
February 4, 2022	Long-term Impact of COVID-19 Among COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Brazil NCT05225194	Brazil
February 2, 2022	Long-term Effects of COVID-19 NCT05220514	United States
January 19, 2022	Biomarkers for Post-COVID Conditions NCT05196516	Denmark
December 29, 2021	Understanding the Long-term Impact of COVID-19 in Adults NCT05172024	United States
December 14, 2021	Measurement of Interleukin-6 at Exhaled Breath Condensate of Covid-19 Patients and Post Covid-19 Patients With Lung Fibrosis Randomized Controlled Study NCT05157204	Saudi Arabia
November 24, 2021	Physical Fitness in Young Healthy Adults After COVID-19 Infection NCT05133622	Turkey
November 22, 2021	Public Health Consequences of Covid-19 NCT05128695	Netherlands
November 12, 2021	Sequelae of COVID-19 With Focus on Exercise Capacity and Underlying Mechanisms NCT05118711	Switzerland
October 12, 2021	Long Term Outcome in ICU Treated COVID-19: New Chronic Diseases NCT05075096	Sweden
October 1, 2021	Long Term Outcome in ICU Treated COVID-19: Risk Factors for 1-year Mortality NCT05063747	Sweden
September 23, 2021	Long Term Outcome in ICU Treated COVID-19: Return to Work NCT05054608	Sweden

Systematic reviews registered in PROSPERO, March 2022 (n=35)

Registered	Title	Country
17/03/2022	Developing trends in patterns of cognitive subdomain impairment in post COVID-19 patients [CRD42022318721]	UK
09/03/2022	Comparative analysis of clinical features of pain in post-COVID and chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review [CRD42022292617]	Spain
28/02/2022	Psychiatric and neuropsychiatric complications in the post-acute phase of Covid-19 infection: a systematic review and meta-analysis [CRD42022313396]	Hongkong China
17/02/2022	Is Covid-19 infection associated with loss of muscle strength? A systematic review of the literature [CRD42022307014]	USA
09/02/2022	Long-term consequences of COVID-19 at 6 months and above: a systematic review and meta-analysis [CRD42022309720]	China
27/01/2022	Characterizing the clinical features of long-term COVID-19 in previously hospitalized individuals: a systematic review [CRD42022306931]	UK, USA
27/01/2022	Post COVID-19 syndrome related to cardiovascular, pulmonary, neurological, mental health disease, and quality of life: systematic review from December 2019 to October 2021 [CRD42022293152]	Columbia
13/01/2022	Psychiatric symptoms in post-COVID patients: a systematic review and meta-analysis [CRD42022299408]	Italy
13/01/2022	The impact of COVID-19 infection on cognitive function in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis [CRD42022303425]	Belgium
10/01/2022	COVID-19 pandemic infection association with psychiatric and neuropsychiatric manifestations: a systematic review and meta-analysis with comparison of COVID-19 subtypes and their impacts on mental wellbeing [CRD42022302312]	USA
10/12/2021	Neurocognitive disorder and "brain fog" as a long-term syndrome or sequelae in non-severe COVID-19 survivors: a systematic review and meta-analysis [CRD42021296698]	Brazil
03/12/2021	Long COVID and lung imaging abnormalities: a systematic review and meta-analysis [CRD42021291415]	Canada
01/12/2021	Systematic review and meta-analysis on brain fog as post-COVID-19 sequelae [CRD42021292266]	Malaysia
17/11/2021	Neurological and neuropsychiatric symptoms in long-COVID 19 syndrome: a systematic review [CRD42021272151]	Brazil
08/03/2022	COVID-19: assessment of neurocognitive impacts [CRD42022309257]	Brazil
04/03/2022	Post-acute sequelae of COVID-19 and adverse psychiatric outcomes: an etiology and risk systematic review protocol [CRD42022308737]	Canada
02/03/2022	Prevalence of long-COVID among healthcare workers: a systematic review and meta-analysis [CRD42022312781]	UK
02/03/2022	Sequelae of COVID-19 patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis [CRD42022314319]	Hongkong China

(continued)

Registered	Title	Country
25/02/2022	One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis [CRD42022313149]	Japan
22/02/2022	Diabetes in individuals with a history of SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis of prevalence studies [CRD42022310722]	Italy
15/02/2022	Epidemiology of depression in COVID-19 survivors: an umbrella review of meta-analyses [CRD42022310693]	Italy
08/02/2022	Post-COVID-19 syndrome and quality of life after hospitalization: a systematic review [CRD42022309487]	Brazil
26/01/2022	Systematic Review of the Neurological Symptoms and Proposed Causes of Long Covid Syndrome [CRD42022288403]	UK
17/01/2022	Long-term clinical and health outcomes following COVID-19 disease: an umbrella review [CRD42022303557]	Germany, Portugal, USA
05/01/2022	The prevalence and variety of post-acute COVID-19 symptoms at different follow-up time points and in different countries [CRD42022300274]	China
20/12/2021	Prevalence of swallowing impairments in patients with COVID-19: A systematic review [CRD42021298542]	Brazil, Spain
14/12/2021	Neurological manifestations in mild and moderate COVID-19 cases: a systematic review [CRD42021291982]	Brazil
07/12/2021	Non-specific symptoms in the aftermath of disasters and the COVID-19 pandemic: has anything changed? An updated systematic review [CRD42021296133]	Netherlands
26/11/2021	A systematic review of chest imaging findings in long COVID patients [CRD42021292358]	Netherlands
23/11/2021	Sensory symptoms of long-COVID: a systematic review [CRD42021292804]	UK
22/11/2021	Lung function test in post-infection patients by COVID-19: A Systematic review and Meta-analysis [CRD42021291998]	India
18/11/2021	An updated systematic review to characterise Long COVID symptoms as recorded in real world data vs. self-reported data [CRD42021292122]	UK
17/11/2021	Physical performance and respiratory function measures in the evaluation of post COVID-19 syndrome: systematic review [CRD42021287040]	Colombia
15/11/2021	Clinical manifestations in patients with and without post-covid-19 comorbidities: a systematic review [CRD42021290739]	Brazil
15/11/2021	Clinical profile of pain in post-covid-19 patients: a systematic review [CRD42021290734]	Brazil



Region Uppsala

