

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

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

- Mei Li, Rolf Ahlzen, Lars Breimer, Alexandra Snellman, Louise Olsson
HTA-enheten, Camtö

Följande personer har även bidragit till rapporten

Litteratursökning: Linda Bejerstrand, Liz Holmgren, Medicinska biblioteket

Layout: Camilla Mortyr, Tryckeriet Region Örebro län

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

Intern granskning

Georg Lohse, Camtö

Extern granskning

Sara Cajander, med dr, överläkare, Infektionskliniken, Universitetssjukhuset, Örebro

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 2022-01-21

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
Introduktion	8
Metoder.....	9
Resultat	11
Diskussion	22
Etiska aspekter	23
Referenser	24
Appendix	26

Förkortningar

AOR	Adjusted odds ratio
CI	Confidence interval
Covid-19	Coronavirus disease 2019
HQoL	Health-Related Quality of Life
ICD-10-CM	International Classification of Diseases, 10th Revision, Clinical Modification
ns	Not significant
RT-PCR	Real-time polymerase chain reaction
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

Abstract

Background

The natural course of covid-19 after the acute phase (≥ 4 weeks) is not well known. We therefore set out to identify studies comparing symptoms reported by covid-19 patients and non-covid controls.

Methods

A living systematic review was initiated. The first literature search from inception up to September 13, 2021 was carried out in PubMed, Cochrane Library, Embase and PsycInfo. PRISMA guidelines were adopted, the Newcastle-Ottawa Scale was used to assess the risk of bias, and a narrative analysis followed. Next literature search to up-date our living systematic review will be in mid-December, 2021.

Results

Out of 2915 initial hits, 85 publications were read in full-text and 8 studies were included.

A nationwide registry-based study including $> 140,000$ patients from primary and hospital care in USA focused on diagnoses (rather than not symptoms themselves) during follow-up. A clear trend of declining adjusted odds ratios was observed and after 4 months most differences had almost disappeared.

Two studies from Denmark and Norway respectively, investigated patients managed in primary care. After 2-3 months, a significantly larger proportion of patients in the covid-19 group reported symptoms associated with smell and taste. This was not the case for any other symptoms. Selection bias might be an issue in these two studies.

Three studies focused on patients hospitalised with covid-19. The studies are generally small and/or the choice of control group is problematic. Two studies were online surveys using only self-reports on exposure to covid-19.

Conclusion

A few, heterogenous studies were identified. Symptoms related to smell/taste were the most obvious difference between covid-19 patients vs non-covid-19 controls. More studies with longer follow-up are needed before any definite conclusion on the association between covid-19 and long-term symptoms is possible. Next update of this living systematic review will be published in March-April.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Bakgrund

Covid-19 är en ny sjukdom och kunskapen om sjukdomsförloppet är ännu oklar. Sedan tidigare är det dock väl känt att infektioner kan följas av en period med vissa långvariga symtom, t ex uttalad trötthet. Syftet med detta projekt var därför att sammanställa studier som jämfört symtomrapportering från vuxna som haft respektive inte haft covid-19 (kontroller).

Metod

Studier eftersöktes i fyra databaser 13 september 2021. Sökningen kommer att upprepas om 3 månader för att fånga upp nya studier (nästa gång blir i mitten av december 2021). Två oberoende forskare valde ut relevanta artiklar som granskades och sammanställdes. Endast symtom efter den akuta fasen av covid-19 beaktades.

Resultat

Åtta studier togs med i kartläggningen. I de flesta studier var diagnosen covid-19 säkerställd med PCR-test. Den största studien kom från USA och baseras på en nationell databas för att identifiera patienter som haft covid-19 och kontroller. Deltagarna följdes upp via diagnosregistrering och inte med rapportering av symtom, men vi har antagit att det finns ett samband. För både patienter i öppenvård och slutenvård sågs en tydlig trend med minskande skillnader mellan covid-19 patienter och kontroller. Efter 4 månader var skillnaderna mellan grupperna borta för merparten av diagnoser.

Två studier från Danmark respektive Norge fokuserade enbart på öppenvården och bägge rapporterar att patienter som haft covid-19 i större utsträckning än kontrollgruppen har kvarstående problem med lukt och smak efter 2-3 månader. I övrigt sågs ingen skillnad för de symtom som kartlagts.

Tre studier hade fokuserat på sjukhusvårdad covid-19. En mindre studie från Israel rapporterade en högre förekomst av trötthet i covidgruppen efter 9 månader. I en studie från Storbritannien rapporterade en högre andel covid-19 patienter framför allt andningsrelaterade besvär efter 2 månader. Liknande resultat rapporteras också i en studie från Kina, men kontrollgruppen utgjordes av friska volontärer varför resultatet måste ifrågasättas.

Slutligen påträffades två webbenkäter från USA baserade på självrapportering avseende genomgången covid-19. Resultaten från dessa är därför mer svårvärderade.

Slutsats

Förvånansvärt få studier påträffades och de var mycket olika till sitt upplägg. Kvarvarande problem med lukt och smak förefaller utgöra den största skillnaden mellan de som haft covid-19 och kontroller. Övriga symtom verkar till stor del klinga av men fler studier med längre uppföljning behövs för att kunna dra några säkra slutsatser. Nästa delrapport av denna levande systematiska översikt är planerad till mars-april.

Introduktion

Pandemin med SARS-CoV-2 och infektionssjukdomen covid-19 har drabbat 340 miljoner individer över hela världen och minst 5,6 miljoner människor har avlidit till följd av sjukdomen i nuläget [1]. I Sverige är motsvarande siffror 1,7 miljoner laboratoriebekräftade fall individer som haft covid-19 och drygt 15 600 avlidna [2].

Tämligen tidigt i pandemin stod det klart att patienter återhämtar sig olika snabbt efter covid-19. Tillståndet för de med längre konvalescens fick beteckningen postcovidsyndrom med diagnoskod U09.9 [3]. Någon närmare definition av vilka symtom som ska ingå för att denna diagnos ska kunna sättas har dock inte klarlagts [4]. Anosmi och parosmi bedömdes tidigt vara symtom som kunde bli långvariga men även generella symtom som trötthet och kognitiv påverkan föreslogs ingå i syndromet.

Postviral trötthet är ett känt fenomen efter infektioner. Ett vanligt exempel är mononukleos där unga, friska människor kan drabbas av uttalad trötthet under flera månader efter att den akuta infektionen klingat av [5]. En svårighet att isolera effekten av just själva infektionen med SARS-CoV-2 i syfte att identifiera symtom specifikt associerade med detta virus är att alla varit exponerade för pandemins generella påfrestningar med oro, olika grad av social distansering och förluster. Svårigheter och påfrestningar till följd av pandemin har drabbat olika grupper olika men de hanteras också på ett individuellt sätt. För att utröna vilka symtom som är associerade med ett s k postcovidsyndrom måste symtom och undersökningsfynd också kartläggas i en kontrollgrupp som exponerats för samma pandemisituation men inte smittats av infektionen.

Covid-19 är ny sjukdom där fokus av naturliga skäl legat på den akuta fasen. Efterförloppet är ännu inte så väl känt men det finns anledning att anta att antalet publicerade studier även inom detta område kommer att öka framöver.

Syfte

Syftet med detta projekt var att i form av en levande systematisk översikt kartlägga symtom hos patienter efter den akuta fasen av covid-19 och jämföra med symtomrapportering hos covid-19 negativa kontroller.

Frågeställning

För vilka symtom och under vilken tidsperiod efter infektionen kvarstår skillnad i rapporteringen av symtom mellan de som haft covid-19 vs hos kontroller (som inte haft covid-19)?

Metod

Detta projekt planeras som en levande systematiska översikt. Med hänvisning till frågeställningens natur finns anledning att förvänta att antalet publikationer inom området kommer att vara omfattande framöver. Det bedöms därför rimligt att upprepa litteratursökningen inom en snar framtid. Litteratursökningen kommer att upprepas åtminstone en gång framöver, planerat till mitten av december 2021. Det finns då även en möjlighet att uppdatera frågeställningarna.

Inför projektstart och den första genomgången av litteratur ställdes följande PECO upp:

- **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
 - Läkarbedömning (exponering + symtom)

- **Comparison** Individer som inte haft SARS-CoV-2 infektion dvs
 - neg anamnes
 - neg PCR
 - neg ak-test
 - historiska kontroller före covid-19 uppträtt

- **Outcome** Symtom efter akuta fasen (> 4 veckor) av covid-19
Postinfektiös morbiditet (diagnosfrekvens)
HQoL

- **Study** Studier
 - med oselektad grupp av patienter med bekräftad covid-19
 - med kontrollgrupp (kohort-, fall-, kontroll- och tvärsnittstudier)
 - publicerats efter peer review
 - på engelska

Exklusionskriterier

Studier som kartlägger symtom i den akuta fasen av covid-19, eller inte redovisar data separat för tiden > 4 veckor efter insjuknandet. Studier som i den exponerade gruppen enbart inkluderade patienter med ett specifikt symtom. Översikter, systematiska översikter, brev, kommentarer, fallrapporter, fallserier, konferensrapporter eller abstracts.

Litteratursökning

Sökningen gjordes av bibliotekarie vid Medicinska biblioteket, Örebro universitet 2021-09-13 i databaserna PubMed, Cochrane Library, Embase och PsycInfo. Söksträngar redovisas i Appendix 1. Uppdatering av litteratursökningen planerades preliminärt till efter tre månader.

Selektion

Samtliga träffar relevansbedömdes av två oberoende granskare (LM, LO) 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 och från påträffade systematiska översikter 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. I denna omgång av den levande systematiska översikten redovisas endast studier som fokuserat på symtomrapportering. Det finns ett intresse att även kartlägga studier som fokuserat på undersökningsfynd bland de som haft covid-19 i jämförelse med kontroller. Detta lämnas dock därhän i denna rapport.

Risk för bias

Risk för bias i de inkluderade studierna bedömdes av fyra granskare (LM, LO, SA, RA) utifrån Newcastle-Ottawa Cohort Study Quality Assessment Scale [6]. 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. Bedömning avseende risk för bias gjordes först oberoende av varje granskare och eventuella skiljaktigheter löstes sedan i konsensus.

Dataextraktion

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

Analys

En narrativ analys planerades i denna första omgång. Om ett tillräckligt stort antal studier påträffas när översikten uppdateras kan sammanvägning i metaanalys bli aktuellt.

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/>.

Resultat

Litteratursökningen gav initialt 2901 träffar och i tillägg påträffades 19 korsreferenser. Totalt 85 artiklar valdes ut på titel- och abstrakt nivå. Efter fulltextläsning inkluderades åtta studier. Urvalsprocessen redovisas på titel- och abstractnivå i Figure 1. Artiklarna exkluderade på fulltextnivå redovisas i Appendix 2.

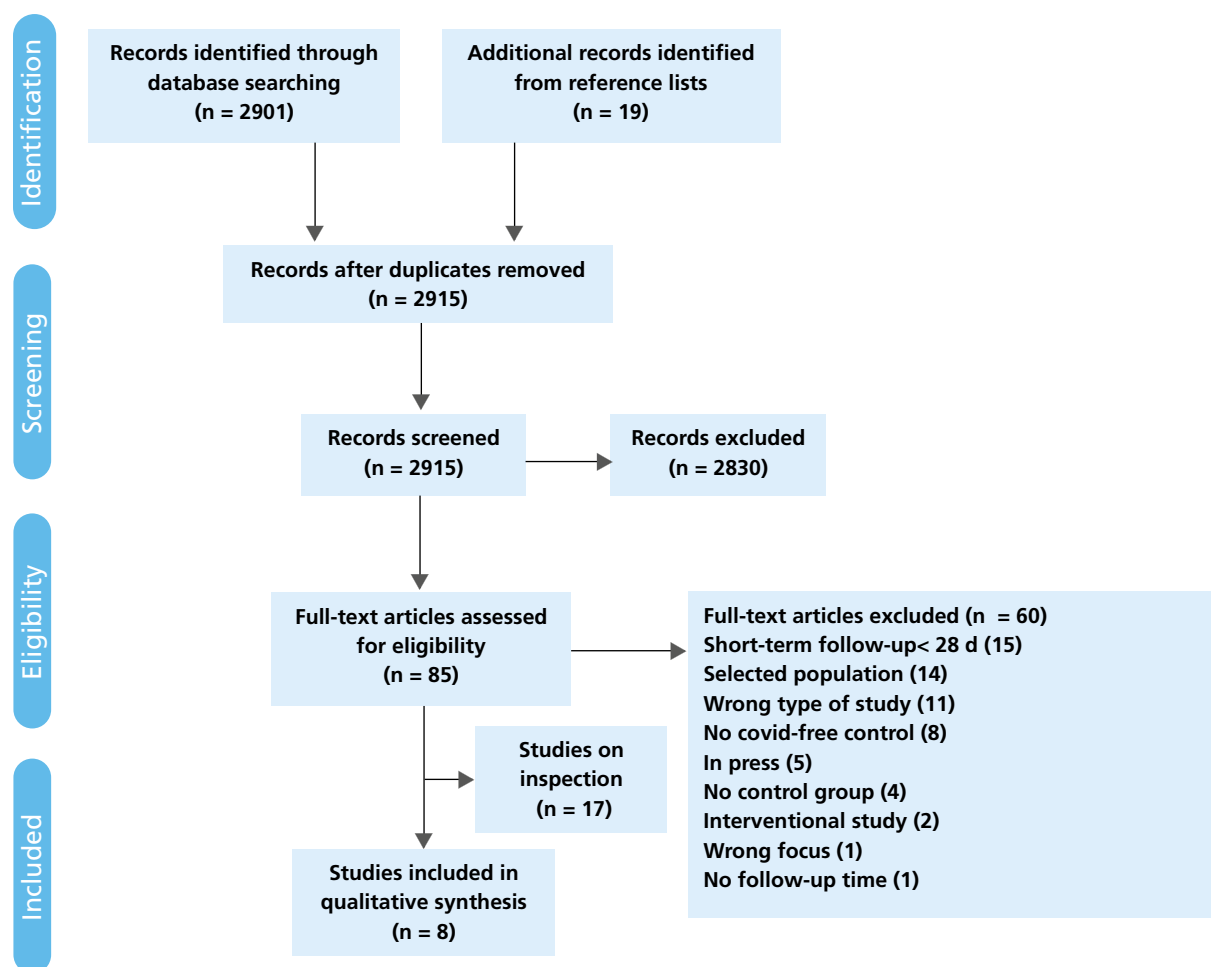


Figure 1 Study flow chart

Totalt åtta observationsstudier avseende symtom efter den akuta fasen av covid-19 infektion inkluderades och presenteras i Table 1. Sex av de åtta studierna är kohortstudier [7-12] och två är tvärsnittsmätningar med online enkäter [13, 14]. Ett positivt RT-PCR-test inhämtat från patientjournaler användes för att säkerställa covid-19 infektion i kohortstudierna. Kontrollgrupper var individer med negativt covid-test. I de två enkätstudierna användes däremot självrapporterade uppgifter angående exponering. Utfallsmåttet ”symtom” inhämtades genom frågeformulär i sju studier och en studie använde sig av diagnoskoder enligt ICD-10-CM.

Table 1 Basic characteristics of included studies

Author year country	Setting	Diagnostic criteria	Number of participants, age, sex (Females)		Clinical severity		Follow-up median (IQR)		Follow-up methods
			Covid-19	Controls	Covid-19	Controls	Covid-19	Controls	
Cohort studies									
Chevinsky 2021 USA [7]	Nationwide healthcare database	Clinical records	71,773 Age - F 53-61%	71,773 Age - F 53-61%	Inpts 38% Outpts 62%	Inpts 38% Outpts 62% 1:1 matched	Inpts: 31-120 days after discharge Outpts: 31-120 days after encounter date		Via ICD-10-CM codes
Nielsen 2021 Denmark [8]	Hospital employees, Denmark	RT-PCR	210 Age - F 84%	630 Age - F 84%	Outpts 100%	Outpts 100% Randomly selected, matched for sex and testing date	31-90 days after covid-test		Online questionnaire
Soraas 2021 Norway [9]	PCR-test at 4 laboratories in South-Eastern Norway	RT-PCR	794 Age 47 F 54%	7,992 Age 45 F 75%	Outpts 100%	Outpts 100% Not matched	126 days (mean) after covid-test	133 days (mean)	Online questionnaire
Elkan 2021 Israel [10]	One medical center	RT-PCR	66 Age 59 F 56%	42 Age 61 F 59%	Inpts 100% Mild 41% Moderate 30% Severe 29%	Inpts 100% Non-covid respiratory infection, matched for age and sex	9 (6-9) months after discharge	7.5 (7-10) months after discharge	Online/ telephone validated questionnaire
Raman 2021 UK [11]	One university hospital	RT-PCR	58 Age 55 F 41%	30 Age 54 F 40%	Inpts 100% ICU 36%	Uninfected subjects 2:1 matched for age, sex, BMI and risk factors	1.6 (1.4-1.8) months after discharge		Online validated questionnaire
Xiong 2020 China [12]	One university hospital	WHO interim guidance	538 Age 52 F 55%	184 Age 50 F 48%	Inpts 100% General 62% Severe 33% Critical 5%	Healthy volunteers Not matched	97 (95-102) days after discharge		Telephone questionnaire
Online surveys									
Wanga 2021 USA [13]	U.S. adults via Luc.id platform	Self- reported covid test	698 Age 39 F 49%	2,437 Age 45 F 52%	Outpts 90% Inpts 10%	Outpts 91% Inpts 9% Not matched	>4 weeks after covid-test	Any symp- tom lasting >4 weeks	Online questionnaire
Frontera 2021 USA [14]	U.S. adults via Prolific platform	Self- reported RT-PCR/ ab-test or exposure+ symptoms	76 Age - F 43%	923 Age 45 F 52%	Outpts 100%	Non-covid controls Not matched	4 months (range 1-13) after covid-test		Online questionnaire
ICD-10-CM International Classification of Diseases , Clinical Modification Inpts inpatients					IQR interquartile range Outpts outpatients		RT-PCR real time polymerase chain reaction		

Studie baserade på uppföljning med diagnoskoder

I kohortstudien av Chevinsky et al från USA identifierades patienter med genomgången covid-19 från ett nationellt sjukvårdsregister [7]. Kontrollgruppen hämtades från samma register och matchades 1:1 för ett antal faktorer. Studien är den numerärt största och omfattar mer än 27 000 matchade par i slutenvården och nästan 44 000 matchade par i öppenvården. Utfallet var vård för diagnoser enligt ICD-10 under uppföljningstiden, dvs inte specifik symtomrapportering av enskilda patienter. Uppföljningstiden räknas från utskrivningsdatum för slutenvårdspatienter och besöksdatum för öppenvårdspatienter. I övrigt rapporteras inte absoluta tal i studien utan enbart oddskvoter.

I studien noteras en tydlig trend med avtagande skillnad i justerad oddskvot över tid för en mängd diagnoser mellan patienter som haft covid-19 och kontrollgruppen för både öppenvård (Table 2) och slutenvård (Table 3).

För patienter med covid-19 som handlagts i öppenvården var det mer troligt att drabbas av någon av samtliga diagnoser under perioden 31-60 dagar jämfört med kontroller och vissa oddskvoter var påtagligt förhöjda, t ex för lungemboli adjusted odds ratio (AOR) 2,8 (95 % CI 1,3-6,0). Redan efter ett par månader hade skillnaderna minskat och efter 4 månader kvarstod signifikanta skillnader endast för enstaka diagnoser såsom AOR lungemboli 1,3 (1,0-1,6) och neurokognitiva sjukdomar 2,5 (1,4-4,5) [7].

Motsvarande mönster ses för patienter som vårdats inlagda. Under perioden 31-60 dagar efter utskrivning noteras exempelvis AOR för lungemboli 1,4 (0,93-2,1) och AOR för neurokognitiva sjukdomar 1,3 (1,1-1,6). och neurokognitiva sjukdomar 1,3 (1,1-1,6). Vid den sista uppföljningen vid 4 månader kvarstod inga signifikanta skillnader mellan slutenvårdspatienter som haft vs inte haft covid-19.

Table 2 Symptoms reported by outpatients after the acute phase of covid-19 and by controls (or adjusted odds ratio AOR)

Author year country	Symptoms/diagnosis	2 months			3 months			≥ 4 months		
		Covid-19	Controls	AOR (95% CI)	Covid-19	Controls	AOR (95% CI)	Covid-19	Controls	AOR (95% CI)
J. R. Chevinsky 2021 USA [7]		n= 44,489	n= 44,489		n= 44,489	n= 44,489		n= 44,489	n= 44,489	
	General & Other									
	Fatigue			1.5 (1.1–1.8)			0.84 (0.65–1.1)			1.1 (0.9–1.4)
	Headache (including migraine)	-	-	1.3 (1.1–1.7)	-	-	0.95 (0.75–1.2)	-	-	1.0 (0.8–1.3)
	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 (0.8–1.8)
	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 (0.7–1.8)
	Respiratory signs/symptoms			1.6 (1.3–2.0)			1.1 (0.8–1.4)			1.4 (1.0–1.8)
	Heart failure			1.5 (1.1–2.1)			0.88 (0.61–1.3)			1.1 (0.7–1.6)
	Circulatory signs/symptoms			1.5 (1.2–1.8)			1.0 (0.8–1.3)			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/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 (0.9–1.5)			0.86 (0.65–1.1)			0.92 (0.68–1.2)
	Depressive disorders			1.0 (0.8–1.4)			0.97 (0.72–1.3)			0.76 (0.55–1.1)
K. J. Nielsen 2021 Denmark [8]		n= 181	n= 581		n= 148	n= 515	AOR			
	Changed sense of smell/taste	29.3%	1.7%	62.66 (15.15–259)	28.6%	0.9%	226.38 (160.23–319)			
	Cough	10.6%	7.9%	1.27 (0.75–2.15)	4.1%	5.5%	0.81 (0.32–2.08)			
	Headache	8.8%	7.9%	1.34 (0.84–2.13)	6.6%	5.3%	1.21 (0.59–2.49)			
	Dyspnea	4.7%	1.0%	6.76 (1.79–25.47)	3.5%	0.5%	6.27 (0.53–73.45)	-	-	-
	Muscle ache or pain	3.4%	2.4%	1.40 (0.56–3.49)	3.6%	2.3%	2.57 0.65–10.14)			
	Sore throat	3.0%	5.1%	0.60 (0.28–1.27)	2.8%	4.0%	0.61 (0.21–1.77)			
A. Soraas 2021 Norway [9]								n= 676	n= 6,006	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
	Breathlessness	-	-	-	-	-	-	10%	8%	0.066
	Cough							8%	17%	<0.001
	Body ache, muscular pain							8%	12%	<0.004
	Sore throat							7%	22%	<0.001
	Abdominal pain/nausea/diarrhoea							6%	11%	<0.001

Note: Figures in bold indicate a significant difference

Studier baserade på PCR-verifierad covid-19 i öppen/hemvård

I en studie från Danmark utgjordes studiepopulationen av sjukhusanställda i centrala Danmark våren 2020. Totalt 32 413 individer inbjöds att rapportera dagliga symtom och 12 115 (37 %) accepterade [8] (Appendix 3). Totalt 210 hade positivt PCR-test för SARS-CoV-2 och 3417 negativt test, när de som var i behov av sjukhusvård exkluderats. Samtliga individer med positivt test inkluderades och kontrollgruppen utgjordes av ett slumpmässigt urval av de som testat negativt, matchat på kön och datum för PCR-testning. De var en större andel kvinnor i bägge grupper (84 %). De som testat positivt var yngre och en större andel var sjuksköterskor. Efter 3 månader rapporterade 29 % bland de som haft covid-19 nedsatt lukt och smak i jämförelse med 0,9 % i kontrollgruppen (AOR 226 (160–319)). För övriga undersökta symtom, vilka dock är relativt få, rapporterades inga signifikanta skillnader mellan grupperna (Table 2).

En annan studie baserad på patienter i öppenvården inkluderade individer som PCR-testats för SARS-CoV-2 inom ett geografiskt avgränsat område i sydöstra Norge [9]. Totalt var 853/2155 (40 %) PCR-positiva och 8095/31 013 (26 %) PCR-negativa önskade delta. Ett mindre antal i behov av sjukhusvård exkluderades på grund av covid. Kontrollgruppen (PCR-negativa) skiljde sig åt på flera sätt jämfört med de som testat positivt; de var yngre och en större andel var kvinnor, hade kroniska sjukdomar och låg inkomst. Efter minst 4 månader rapporterade 14 % i covid-19 gruppen nedsatt lukt och smak, i jämförelse med 2 % i kontrollgruppen. Ingen signifikant skillnad avseende trötthet förelåg utan det rapporterades av ca 20 % i bägge grupperna ($p < 0.001$) (Table 2). Övriga symtom (huvudvärk, muskelsmärter, magbesvär, halsont och nasala besvär) rapporterades av en signifikant högre andel av kontrollgruppen.

Studier baserade på PCR-verifierad covid-19 i slutenvård

Tre studier påträffades i denna grupp och resultat finns sammanställda i Table 3.

En studie från Israel utgick från covidpatienter som vårdats vid ett sjukhus under mars-juli 2020[10]. Av 309 möjliga inkluderades 66 (21 %) covid-patienter och 42 kunde matchas till lämplig kontroll. Kontrollgruppen utgjordes av patienter som också vårdats inneliggande för pneumoni av annan etiologi. Mediantid för uppföljning var 9 månader efter utskrivning. Trötthet (29 %) och andfåddhet (11 %) var de vanligaste symtomen i den exponerade gruppen liksom i kontrollgruppen (trötthet 16 %, andfåddhet 7 % (opublicerad data från författaren Elkan[10])). Studien rapporterade en liknande frekvens av återinläggning på sjukhus hos de två grupperna (14 % vs 12 %) under uppföljningstiden. Ett validerat instrument för hälsorelaterad livskvalitet RAND-36 visade att covid-patienter rapporterade försämrad hälsa i signifikant större omfattning än kontrollgruppen.

I de övriga två studierna utgjordes inte kontrollgruppen av patienter som vårdats inneliggande. I en brittisk studie av Raman et al rekryterades 30 kontroller från individer som var aktuella för deltagande i andra etikgodkända studier men någon närmare beskrivning ges ej [11]. De skulle vara asymtomatiska och de screenades för förekomst av antikroppar mot SARS-CoV-2. Den covid-exponerade gruppen utgjordes av 58 patienter som vårdats vid ett sjukhus under knappt 2 veckor i mars 2020. Vid uppföljning efter 1,6 månader efter utskrivning med olika symtomenkäter noterades avsevärda skillnader vad gäller depression, dyspné och trötthet. SF-36 användes för kartläggning av livskvalitet och de som haft covid-19 hade en signifikant sämre livskvalitet i samtliga domäner jämfört med de som inte haft covid. En annan studie kommer från Kina och rapporterade patienter som skrivits ut efter vård av covid-19 senast 1 mars 2020 [12]. Kontroller i studien utgjordes av friska volontärer från samma geografiska område, var ca en tredjedel så många och ingen matchning gjordes. Intervjuerna gjordes per telefon. Tre månader efter covid-19 var förekomsten av symtom signifikant högre i covid-gruppen än bland kontrollerna. En mycket stor andel i kontrollgruppen rapporterade inga symtom alls.

Table 3 continued

Author year country	Symptoms/diagnosis	2 months			3 months			≥ 4 months		
		Covid-19	Controls	p-value	Covid-19	Controls	p-value	Covid-19	Controls	p-value
B. Raman 2021 UK [11]		n= 58	n= 30							
	General & Other				-	-	-	-	-	
	Fatigue	54.5%	17.2%	0.01						
	Respiratory-Cardiac									
	Breathlessness	64.3%	10.3%	< 0.0001						
	Mildly increased resting respiratory rate	-	-	0.0004	-	-	-	-	-	-
	Mildly increased resting heart rate	-	-	0.047						
	Psychosocial									
	Depression (≥ moderate)	19.3%	3.3%	0.051						
	Anxiety (≥ moderate)	14%	3.3%	ns	-	-	-	-	-	
	QoL & symptom burden & ADL									
	SF-36 (8 domains)	-	-	<0.05						
Q. Xiong 2020 China [12]							n= 538	n= 184		
	General & Other									
	Hair loss						28.6%	0	<0.01	
	Fatigue						28.3%	9.2%	<0.01	
	Sweating	-	-	-	-	-	23.6%	1.6%	<0.01	
	Joint/muscle pain						12.1%	0	<0.01	
	Respiratory-Cardiac									
	Breathlessness						26%	5.4%	<0.01	
	Chest distress						14.1%	0	<0.01	
	Chest pain						12.3%	0	<0.01	
	Resting HR increase	-	-	-	-	-	11.2%	0	<0.01	
	Cough						7.1%	0.5%	<0.01	
	Palpitation						4.8%	0.5%	<0.01	
	Throat pain						3.2%	0	<0.01	
	Psychosocial									
	Somnipathy						17.7%	4.9%	<0.01	
	Anxiety	-	-	-	-	-	6.5 %	1.6%	0.01	
	Depression						4.4%	1.1%	0.04	

AOR adjusted odds ratio

Part of the exact data is not in the article, but from the author.

Note: Bold words indicate significant differences

SF-36 short form 36

* a lower score in covid-group

Studier baserade på självrapporterad exponering

TVå studier från USA var baserade på enkäter online [13, 14]. Deltagarna utgjordes av personer som redan ingick i en "online panel" och som besvarade en enkät via en digital plattform. Den ena publikationen utgörs av en veckorapport från Centers for Disease Control and Prevention. Eventuell tidigare genomgången covid-19 avgjordes genom självrapportering. Båda undersökningar rapporterade en högre förekomst av symtom i gruppen som klassificerades som exponerad för covid-19 men frekvensen av ett antal symtom i kontrollgruppen var också relativt hög (Appendix 4). Viss osäkerhet vad gäller exponeringen, och selektion till deltagande, gör resultaten av dessa två kartläggningar mer svårtolkade.

Risk för bias i inkluderade studier

Bedömning avseende bias i studierna gjordes med instrumentet Newcastle Ottawa Scale (NOS) för kohortstudier (Figur 2). Två av frågorna bedömdes inte relevanta för detta projekt och användes inte.

Den första domänen i granskningsinstrumentet rör i vilken utsträckning kohorten representerar genomsnittlig risk i befolkningen. Vi har sökt bedöma utifrån denna anvisning men det hindrar inte att studier på vissa subgrupper i populationen är värdefulla. Exempelvis kan hävdas att patienter som vårdats på IVA för covid-19 inte representerar ett genomsnitt av befolkningen men å andra sidan är det angeläget att få mer kunskap om vad just denna grupp rapporterar av symtom efter den akuta fasen av covid-19. Studien av Chevinsky fick höga poäng [7]. Å andra sidan kan sägas att användningen av diagnoser endast speglar toppen av ett isberg vad gäller symtom. Det ger inte en sann bild av skillnader i symtom mellan grupperna covid vs kontroller, t ex på grund av sjukvårdskonsumtion är olika i olika grupper. De två kohorterna med patienter i öppenvården fick lägre poäng då studierna åtminstone delvis utförts i en selekterad grupp, såsom sjukvårdsanställda i den danska studien. Det är dock oklart hur avgörande detta är. I den norska studien finns dock också risk för selektion då endast en mindre andel valde att delta i studien.

Tre studier fokuserade på patienter med covid-19 i slutenvård. Endast en studie valde kontroller som vårdats på sjukhus för annan infektion i lungor eller luftvägar (Elkan)[10]. För en studie framgår inte helt hur kontrollgruppen valts ut men vid baslinjen framkommer inga signifikanta skillnader vad gäller komorbiditet (Raman)[11]. I den tredje studien utgjordes kontrollgruppen av friska volontärer (Xiong) [12] på ett som gör att resultaten blir mindre tillförlitliga. För alla dessa tre studier blir det dock avdrag.

Två enkätstudier är tvärsnittsmätning med självselekterade deltagare, och både exponering för covid-19 infektion och utfallsmåttet baserades på självrapportering[13, 14].

Studierna är heterogena med få deltagare i varje grupp, förutom den av Chevinsky. Det är svårt att dra några generella slutsatser kring risk för snedvridna resultat men vi kan konstatera att åtminstone hälften av studierna uppvisar påtagliga brister.

Author Year	Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Comparability	Assessment of outcome	Adequacy of follow up	Summary Total*
J. R. Chevinsky 2021 [7]	*	*	*	*	*	*	6
B. Raman 2021 [11]	*	—	*	*	—	*	4
Elkan 2021 [10]	—	*	*	*	—	*	4
K. J. Nielsen 2021 [8]	—	*	*	*	—	—	3
A. Soraas 2021 [9]	—	—	*	—	—	*	2
Q. Xiong 2020 [12]	*	—	*	—	—	—	2
J. A. Frontera 2021 [14]	—	*	—	—	—	—	1
V. Wanga 2021 [13]	—	*	—	—	—	—	1

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

Pågående studier

Vid sökning efter pågående 19 relevanta studier påträffades i ClinicalTrials.gov (Appendix 5) och ingen i WHO:s databas ISRCTN (december 2021). Vid sökning i PROSPERO (december 2021) påträffades 12 pågående systematiska översikter av intresse.

Diskussion

I denna första kartläggning av symptom efter genomgång av covid-19 i jämförelse med kontroller som inte haft covid-19 påträffades ett förvånansvärt litet antal studier. Totalt rör det sig om en större studie baserad på diagnosregistrering, och två större och tre mindre studier från öppen- respektive slutenvården som rapporterade förekomst av symptom. Många studier visade sig vara enbart enarmade kartläggningar av covid-19 patienter och det vetenskapliga underlaget för diagnosen post covid 19-syndrom var således en besvikelse så här långt.

Vidare föreligger stor heterogenitet mellan studierna. För den största gruppen av studier, dvs de tre som rapporterat symptom efter sjukhusvårdad covid-19 måste val av kontrollgrupp ifrågasättas. Det gör att underlaget för att dra några slutsatser i nuläget är mycket begränsat. Det övergripande intrycket är att det finns en tidstrend för de symptom som rapporteras och att de flesta symptom förefaller avta med tiden. Det behövs dock ett mer omfattande underlag för att kunna dra några säkra eller mer detaljerade slutsatser kring detta.

Problem med nedsatt lukt och smak förefaller vara betydligt mer uttalade efter säkerställd covid-19 infektion än i kontrollgruppen. Av intresse är att denna skillnad också framkom tydligt i de två studierna baserad på självrapporterad exponering. Fler studier och framför allt studier med längre uppföljning krävs för att få en tydligare bild av detta.

Studier kring undersökningsfynd och eventuella skillnader mellan covid-exponerad och kontrollgrupp har inte tagits med i denna omgång av översikten. Möjlig association mellan kvardröjande symptom, undersökningsfynd och etiologi kan därför inte kommenteras.

Vid eftersökning i databasen clinicaltrials.gov noteras ett relativt stort antal studier om postcovid finns registrerade men de flesta förefaller vara kartläggningar utan covid-19 negativ kontrollgrupp. Vi menar att en kontrollgrupp är helt nödvändigt för att kunna värdera symtombilden efter covid-19. Ett flertal sådana studier har dock också registrerats, vilket ser lovande ut för den fortsatta kartläggningen.

Etiska aspekter

Rolf Ahlzén

Det tillstånd som kommit att benämnas postcovidsyndrom påminner i hög grad om flera andra tillstånd med mer eller mindre postinfektiös etiologi, såsom postinfektiös asteni efter vissa infektionssjukdomar (t ex mononukleos, CMV, allvarlig influensasjukdom), myalgisk encephalit (ME) och kroniskt trötthetssyndrom (CFS). Den oklara etiologin och svårigheten att relatera symptom till avvikelser i undersökningsfynd innebär att personer med tillståndet kan uppleva sig ifrågasatta. En spänning mellan patient och läkare om vems verklighet som egentligen gäller kan uppstå.

Denna studie ger en både splittrad och oklar bild av kvardröjande symptom efter infektion med SARS-CoV-2. De få studier av acceptabel kvalitet vi hittat pekar på en högre, men ändå avtagande, frekvens av huvudsakligen ospecifika symptom månaderna efter infektionen hos personer med genomgången covid-19 jämfört med de som inte varit sjuka. Dessa personer har sjukdomsupplevelse, de är funktionsnedsatta och de behöver stöd och hjälp. För att denna ska bli meningsfull och ges i en prioriteringsmässigt rimlig omfattning, behövs mer kunskap om symptomens ”naturalhistoria”, dvs hur snabbt de avklingar utan intervention. Vidare är det önskvärt med bättre kunskap om relationen mellan organskador och symptom.

Referenser

1. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: WHO; 2021 [updated January 21, 2022; cited 2021 december 14]. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
2. Folkhälsomyndigheten. Antal fall av covid-19 i Sverige Sweden: Folkhälsomyndigheten; 2021 [updated January 21, 2022; cited 2021 december 14]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/statistik-och-analyser/bekraftade-fall-i-sverige/>.
3. WHO. Post COVID-19 condition 2021 [cited 2021 december 14]. ICD-10 Version:2019:[Available from: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/U07.1>.
4. Socialstyrelsen. Postcovid – kvarstående eller sena symtom efter covid-19. www.socialstyrelsen.se: Avdelningen för kunskapsstyrning för hälso- och sjukvården, Socialstyrelsen, 2021 April 2021. Report No.: 2021-4-7351.
5. Ian Hickie, Tracey Davenport, Denis Wakefield, Ute Vollmer-Conna, Barbara Cameron, Suzanne D Vernon, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7568):6. Epub 2006 Sep 1. doi: <https://www.bmj.com/content/early/2005/12/31/bmj.38933.585764.AE>. PubMed Central PMCID: PMCP-MC1569956.
6. 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 Canada: The Ottawa Hospital Research Institute; 2021 [cited 2021]. Available from: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf.
7. 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>.
8. 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>.
9. 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>.
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. 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.
12. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(1):89-95. Epub 2020/09/27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.023>. PubMed PMID: 32979574; PubMed Central PMCID: PMC7510771.
13. Wanga V, Chevinsky JR, Dimitrov LV, Gerdes ME, Whitfield GP, Bonacci RA, et al. Long-Term Symptoms Among Adults Tested for SARS-CoV-2 - United States, January 2020-April 2021. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2021;70(36):1235-41. doi: <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7036a1>.
14. Frontera JA, Lewis A, Melmed K, Lin J, Kondziella D, Helbok R, et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Frontiers in aging neuroscience*. 2021;13:690383. doi: <https://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2021.690383>.

Appendix 1 Search strategies

MEDLINE via Ovid 210913

Söktermer		Antal träffar
Post Covid		
1.	"chronic covid*" .ab,kf,ti.	29
2.	"long covid*" .ab,kf,ti.	431
3.	("longterm covid*" or "long term covid*").ab,kf,ti.	36
4.	"persistent covid*" .ab,kf,ti.	35
5.	("post acute covid*" or "postacute covid*").ab,kf,ti.	112
6.	(prolong?ed adj3 covid*).ab,kf,ti.	163
7.	"post covid*" .ti,ab,kf.	1,920
8.	(post adj1 (covid* or ncov or sarscov* or "sars-cov*" or 2019ncov)).ab,kf,ti.	1,992
9.	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8	2,585
Limits		
10.	(Animals/ not Humans/) or (Child/ not Adult/) or case reports/	8,013,924
11.	9 not 10	2,327
12.	limit 11 to (english language and yr="2020 -Current")	2,248
After deduplication		
13.		2,216

Cochrane via Wiley 210913

Söktermer		Antal träffar
Post Covid		
1.	(chronic NEXT covid*):ti,ab,kw	2
2.	(long NEXT covid*):ti,ab,kw	25
3.	((longterm NEXT covid*) or ("long term" NEXT covid*)):ti,ab,kw	5
4.	(persistent NEXT covid*):ti,ab,kw	5
5.	(("post acute" NEXT covid*) or (postacute NEXT covid*)):ti,ab,kw	6
6.	((prolonged NEAR/3 covid*):ti,ab,kw	6
7.	((prolongued NEAR/3 covid*):ti,ab,kw	0
8.	(post NEXT covid*):ti,ab,kw	95
9.	(post NEXT/1 (covid* or ncov or sarscov* or sars-cov* or 2019ncov)):ti,ab,kw	95
10.	#1 or #2 #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	112
Limits		
11.	Year 2020-	112
After deduplication		
12.		88

Embase via embase.com 210913

Söktermer		Antal träffar
Post Covid		
#1	'chronic covid*':ab,kw,ti	31
#2	'long covid*':ab,kw,ti	406
#3	'longterm covid*':ab,kw,ti OR 'long term covid*':ab,kw,ti	32
#4	'persistent covid*':ab,kw,ti	41
#5	'post acute covid*':ti,kw,ab OR 'postacute covid*':ti,kw,ab	106
#6	prolong\$ed NEAR/3 covid*	193
#7	'post covid*':ab,kw,ti	1,951
#8	(post NEXT/1 (covid* OR ncov OR sarscov* OR 'sars-cov*' OR 2019ncov)):ab,kw,ti	2,023
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	2,635
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	2,132
After deduplication		
#11		540

PsycInfo via Ebsco 210913

Söktermer		Antal träffar
Post Covid		
1.	TI "chronic covid*" OR AB "chronic covid*" OR SU "chronic covid*"	2
2.	TI "long covid*" OR AB "long covid*" OR SU "long covid*"	12
3.	TI (("longterm covid*" or "long term covid*")) OR AB (("longterm covid*" or "long term covid*")) OR SU (("longterm covid*" or "long term covid*"))	3
4.	TI "persistent covid*" OR AB "persistent covid*" OR SU "persistent covid*"	0
5.	TI (("post acute covid*" or "postacute covid*")) OR AB (("post acute covid*" or "postacute covid*")) OR SU (("post acute covid*" or "postacute covid*"))	0
6.	TI (prolong#ed N4 covid*) OR AB (prolong#ed N4 covid*) OR SU (prolong#ed N4 covid*)	17
7.	TI "post covid*" OR AB "post covid*" OR SU "post covid*"	64
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)))	73
9.	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8	105
Limits		
10.	Narrow by Language:- English, Publication Date 2020-2021	103
After deduplication		
11.		57

Appendix 2 Excluded studies

Studies	Reason för exclusion
B. Bowe, Y. Xie, E. Xu, et al. Kidney Outcomes in Long COVID. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> : JASN. 2021.	In press
D. Kravchenko, A. Isaak, S. Zimmer, et al. Cardiac MRI in Patients with Prolonged Cardiorespiratory Symptoms after Mild to Moderate COVID-19 Infection. <i>Radiology</i> . 2021, 211162.	In press
H. Estiri, Z. H. Strasser, G. A. Brat, et al. Evolving Phenotypes of non-hospitalized Patients that Indicate Long Covid. <i>medRxiv</i> : the preprint server for health sciences. 2021.	In press
I. Singh, P. Joseph, P. M. Heerdt, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. <i>Chest</i> . 2021.	In press
R. H. Perlis, M. Santillana, K. Ognyanova, et al. Comparison of post-COVID depression and major depressive disorder. <i>medRxiv</i> : the preprint server for health sciences. 2021.	In press
D. Winter and Y. Braw. COVID-19: Impact of diagnosis threat and suggestibility on subjective cognitive complaints. <i>International journal of clinical and health psychology</i> : IJCHP. 2021, 22: 100253.	Invervention
C. Fernandez-de-Las-Penas, D. Palacios-Cena, V. Gomez-Mayordomo, et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. <i>The Journal of infection</i> . 2021, 83: 237-279.	Medical therapy
C. Fernandez-de-Las-Penas, V. Gomez-Mayordomo, A. I. de-la-Llave-Rincon, et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. <i>The Journal of infection</i> . 2021.	No control group
M. Paneroni, C. Simonelli, M. Saleri, et al. Muscle Strength and Physical Performance in Patients Without Previous Disabilities Recovering From COVID-19 Pneumonia. <i>American journal of physical medicine & rehabilitation</i> . 2021, 100: 105-109.	No control group
M. Zhou, J. Cai, W. Sun, et al. Do post-COVID-19 symptoms exist? A longitudinal study of COVID-19 sequelae in Wenzhou, China. <i>Annales Medico-Psychologiques</i> . 2021.	No control group
P. Boscolo-Rizzo, F. Guida, J. Polese, et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>International forum of allergy & rhinology</i> . 2021.	No control group
C. Fernandez-de-Las-Penas, V. Gomez-Mayordomo, D. Garcia-Azorin, et al. Previous History of Migraine Is Associated With Fatigue, but Not Headache, as Long-Term Post-COVID Symptom After Severe Acute Respiratory SARS-CoV-2 Infection: A Case-Control Study. <i>Frontiers in human neuroscience</i> . 2021, 15: 678472.	No covid-free control
C. Fernandez-de-Las-Penas, J. Torres-Macho, M. Velasco-Arribas, et al. Similar prevalence of long-term post-COVID symptoms in patients with asthma: A case-control study. <i>The Journal of infection</i> . 2021, 83: 237-279.	No covid-free control
G. Tsivgoulis, P. C. Fragkou, E. Karofylakis, et al. Hypothyroidism is associated with prolonged COVID-19-induced anosmia: a case-control study. <i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i> . 2021.	No covid-free control
H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. <i>EclinicalMedicine</i> . 2021, 38: 101019.	No covid-free control

Studies	Reason för exclusion
M. Peghin, A. Palese, M. Venturini, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. <i>Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> . 2021.	No covid-free control
R. Elanwar, M. Hussein, R. Magdy, et al. Physical and Mental Fatigue in Subjects Recovered from COVID-19 Infection: A Case-Control Study. <i>Neuropsychiatric disease and treatment</i> . 2021, 17: 2063-2071.	No covid-free control
R. R. Taylor, B. Trivedi, N. Patel, et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. <i>Clinical medicine (London, England)</i> . 2021.	No covid-free control
Y. M. J. Goertz, M. Van Herck, J. M. Delbressine, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? <i>ERJ open research</i> . 2020, 6.	No covid-free control
Y. Yuan, Z.-H. Liu, Y.-J. Zhao, et al. Prevalence of Post-traumatic Stress Symptoms and Its Associations With Quality of Life, Demographic and Clinical Characteristics in COVID-19 Survivors During the Post-COVID-19 Era. <i>Frontiers in psychiatry</i> . 2021, 12: 665507.	No follow-up time
A. Mavi Yildiz, G. Ucan Gunduz, O. Yalcinbayir, et al. SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19. <i>Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie</i> . 2021.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
C. E. Galvan-Tejada, C. F. Herrera-Garcia, S. Godina-Gonzalez, et al. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. <i>International journal of environmental research and public health</i> . 2020, 17:	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
D. Brito, S. Meester, N. Yanamala, et al. High Prevalence of Pericardial Involvement in College Student Athletes Recovering From COVID-19. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> . 2021, 14: 541-555.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
D. Tohamy, M. Sharaf, K. Abdelazeem, et al. Ocular Manifestations of Post-Acute COVID-19 Syndrome, Upper Egypt Early Report. <i>Journal of multidisciplinary healthcare</i> . 2021, 14: 1935-1944.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
E. Guedj, J. Y. Campion, P. Dudouet, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. <i>Eur J Nucl Med Mol Imaging</i> . 2021.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
K. A. Fisher, S. M. Olson, M. W. Tenforde, et al. Symptoms and recovery among adult outpatients with and without COVID-19 at 11 healthcare facilities-July 2020, United States. <i>Influenza and other respiratory viruses</i> . 2021, 15: 345-351.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
K. Komici, A. Bianco, F. Perrotta, et al. Clinical Characteristics, Exercise Capacity and Pulmonary Function in Post-COVID-19 Competitive Athletes. <i>Journal of clinical medicine</i> . 2021, 10.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
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.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
L. D'Ascanio, M. Pandolfini, C. Cingolani, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> . 2021, 164: 82-86.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
M. B. W. Lara N. Roberts, 2 Emma Gee, 1 and Roopen Arya 1. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. <i>Blood</i> . 2020, 136.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)

Studies	Reason för exclusion
M. Koparal, E. Kurt, E. E. Altuntas, et al. Assessment of mucociliary clearance as an indicator of nasal function in patients with COVID-19: a cross-sectional study. <i>European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery</i> . 2021, 278: 1863-1868.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
M. S. Woo, J. Malsy, J. Pottgen, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. <i>Brain communications</i> . 2020, 2: fcaa205.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2021, 8: 130-140.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
S. Fikenzler, A. Kogel, C. Pietsch, et al. SARS-CoV2 infection: functional and morphological cardiopulmonary changes in elite handball players. <i>Scientific reports</i> . 2021, 11: 17798.	Not all patients were the long-covid (>4 weeks)
E. Pretorius, M. Vlok, C. Venter, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. <i>Cardiovascular diabetology</i> . 2021, 20: 172.	Selected population
J. T. Grist, M. Chen, G. J. Collier, et al. Hyperpolarized ¹²⁹ Xe MRI Abnormalities in Dyspneic Participants 3 Months after COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. <i>Radiology</i> . 2021, 210033.	Selected population
J. Agergaard, S. Leth, T. H. Pedersen, et al. Myopathic changes in patients with long-term fatigue after COVID-19. <i>Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> . 2021, 132: 1974-1981.	Selected population
J. Urmeneta Ulloa, V. Martinez de Vega, O. Salvador Montanes, et al. Cardiac magnetic resonance in recovering COVID-19 patients. Feature tracking and mapping analysis to detect persistent myocardial involvement. <i>International journal of cardiology. Heart & vasculature</i> . 2021, 36: 100854.	Selected population
L. Huang, P. Zhao, D. Tang, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. <i>JACC Cardiovasc Imaging</i> . 2020, 13: 2330-2339.	Selected population
L. Huang, P. Zhao, D. Tang, et al. Cardiac Involvement in Patients Recovered From COVID-2019 Identified Using Magnetic Resonance Imaging. <i>JACC. Cardiovascular imaging</i> . 2020, 13: 2330-2339.	Selected population
M. Sollini, M. Ciccarelli, M. Cecconi, et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [18F]FDG-PET/CT study. <i>European journal of nuclear medicine and molecular imaging</i> . 2021, 48: 1460-1466.	Selected population
M. Sollini, S. Morbelli, M. Ciccarelli, et al. Long COVID hallmarks on [18F]FDG-PET/CT: a case-control study. <i>European journal of nuclear medicine and molecular imaging</i> . 2021, 48: 3187-3197.	Selected population
M. Xiaohu Li, PhD, Haitao Wang, MD, Ren Zhao, MD, PhD, Tingting Wang, MD, Yinsu Zhu, MD, PhD, Yinfeng Qian, MD, PhD, Bin Liu, MD, PhD, Yongqiang Yu, MD, PhD, corresponding author and Yuchi Han, MD, . Elevated Extracellular Volume Fraction and Reduced Global Longitudinal Strains in Participants Recovered from COVID-19 without Clinical Cardiac Findings. <i>Radiology</i> . 2021 Jan 12 : 203998.	Selected population
N. Barizien, M. Le Guen, S. Russel, et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. <i>Scientific reports</i> . 2021, 11: 14042.	Selected population
P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. <i>Journal of the neurological sciences</i> . 2021, 420: 117271.	Selected population

Studies	Reason för exclusion
S. Drakos, G. Chatzantonis, M. Bietenbeck, et al. A cardiovascular magnetic resonance imaging-based pilot study to assess coronary microvascular disease in COVID-19 patients. <i>Scientific reports</i> . 2021, 11: 15667.	Selected population
V. O. Puntmann, M. L. Carerj, I. Wieters, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). <i>JAMA Cardiol</i> . 2020, 5: 1265-1273.	Selected population
V. Versace, L. Sebastianelli, D. Ferrazzoli, et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. <i>Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> . 2021, 132: 1138-1143.	Selected population
A. Banerjee, S. Chen, L. Pasea, et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. <i>European journal of preventive cardiology</i> . 2021.	Wrong fokus
A. V. Ballering, N. van den Bos and J. Rosmalen. Persistent somatic symptoms after a SARS-CoV-2 infection: Long COVID in the Dutch Lifelines Cohort study. <i>Journal of Psychosomatic Research</i> . 2021, 145.	Wrong type of study
D. Adeloye, O. Elneima, L. Daines, et al. The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease. <i>The Lancet. Respiratory medicine</i> . 2021.	Wrong type of study
G. A. G. Cramer, M. Bielecki, R. Zust, et al. Reduced maximal aerobic capacity after COVID-19 in young adult recruits, Switzerland, May 2020. <i>Euro Surveill</i> . 2020, 25.	Wrong type of study
G. Patelli, S. Paganoni, F. Besana, et al. Preliminary detection of lung hypoperfusion in discharged Covid-19 patients during recovery. <i>Eur J Radiol</i> . 2020, 129: 109121.	Wrong type of study
G. Tsigoulis, P. C. Fragkou, S. Lachanis, et al. Olfactory bulb and mucosa abnormalities in persistent COVID-19-induced anosmia: a magnetic resonance imaging study. <i>European journal of neurology</i> . 2021, 28: e6-e8.	Wrong type of study
J. Arano Llach, V. B. G. Victor Bazan, G. L. L. Gemma Lladós, et al. Inappropriate sinus tachycardia in post-covid-19 Syndrome. <i>Europace</i> . 2021, 23: iii126.	Wrong type of study
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 type of study
K. Pandey, M. Thurman, S. D. Johnson, et al. Mental Health Issues During and After COVID-19 Vaccine Era. <i>Brain research bulletin</i> . 2021.	Wrong type of study
M. Zarei, D. Bose, M. Nouri-Vaskeh, et al. Long-term side effects and lingering symptoms post COVID-19 recovery. <i>Reviews in medical virology</i> . 2021, e2289.	Wrong type of study
R. A. Varughese, G. Y. Lam, A. Brotto, et al. Reduced Exercise Tolerance in Long-COVID Patients. <i>American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine</i> . 2021, 203.	Wrong type of study
T. E. Adler, L. Norcliffe-Kaufmann, R. Condos, et al. HEART RATE VARIABILITY IS REDUCED 3- AND 6-MONTHS AFTER HOSPITALIZATION FOR COVID-19 INFECTION. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2021, 77: 3062.	Wrong type of study

Appendix 3 Clinical information of included studies

Author Year	Study period	Participants (n) Covid/control			Missing rate
		Invited/scanned	Accepted (response rate)	Included	
J. R. Chevinsky 2021	202003-06	216,878	-	Inpts: 27,284 match-pairs Outpts: 44,489 match-pairs	0
K. J. Nielsen 2021	202004-06	532,413	12,115 (37.4%)	Covid-test(+) 210 Covid-test(-) 603	Day 31-61 days Covid group 36% Control 29% Day 61-90 days Covid group 45% Control 37%
A. Soraas 2021	202002-04	Covid-test(+) 2,155 Covid-test(-) 31,013	Covid-test(+) 853 (40%) Covid-test(-) 8,095 (26%)	Covid-test(+) 794 Covid-test(-) 7,992	Covid group 15% Control 25%
M. Elkan 2021	202003-07	Covid-test(+) 309	Covid-test (+) 66 (21.36%)	Covid-test(+) 66 Covid-test(-) 42	0
B. Raman 2021	202003-05	-	-	Covid-test(+) 58 Covid-test(-) 30	0
Q. Xiong 2020	202003-06	891 covid 260 controls	-	Covid-test(+) 538 Covid-test(-) 184	0
V. Wanga 2021	202001-202104	6,021	-	Self-reported Covid-test (+) 698 Covid-test (-) 2,437	-
J. A. Frontera 2021	202102	-	1000	Self-reported Covid-test (+) 76 Covid-test (-) 923	-
Inpts inpatients	Outpts outpatients		- not recorded		

Appendix 4 Post-acute symptoms reported in online surveys

Author Year country	Symptoms/diagnosis	>1 months			≥4 months		
		Covid-19	Controls	p-value	Covid-19	Controls	p-value
V. Wanga 2021 USA	General & other	n= 465	n=1058				
	Fatigue	22.5%	12.0%	<0.05			
	Change in smell or taste	17.3%	1.7%	<0.05			
	Headache	13.8%	9.9%	<0.05	-	-	-
	Problems sleeping	12.0%	16.5%	<0.05			
	Joint or muscle pain	11.1 %	12.4%	ns			
	Sore throat	4.9%	1.7%	<0.05			
	Respiratory-Cardiac						
	Breathlessness	15.5%	5.2%	<0.05			
	Cough	14.5%	4.9%	<0.05			
	Chest pain or pressure	7.3%	2.3%	<0.05	-	-	-
	Palpitations	4.5%	2.5%	ns			
	Psychosocial						
Cognitive dysfunction	10.2%	7.3%	<0.05	-	-	-	
J. A. Frontera 2021 USA	General & Other				n= 76	n= 923	
	Joint/muscle pain				54%	27%	ns
	Fatigue	-	-	-	38%	27%	0.030
	Headache				38%	22%	< 0.001
	Loss taste/smell				16%	1%	< 0.001
	Respiratory-Cardiac						
	Cough				21%	7%	< 0.001
	Shortness of breath	-	-	-	20%	7%	< 0.001
	Chest pain				18%	4%	< 0.001
	Irregular heart beat				16%	5%	0.001
	Neuro-psychiatric						
	Anxiety				41%	28%	< 0.018
	Cognitive dysfunction	-	-	-	33%	22%	< 0.033
Problems sleeping				32%	29%	ns	
Depression				30%	26%	ns	
QoL & symptom burden & ADL							
Interfering with household work	-	-	-	45%	26%	< 0.001	
Limiting leisure activities				43%	25%	< 0.001	
Interfering with work				41%	18%	< 0.001	

ADL Activities of daily living QoL quality of life ns not significant

*Calculated results - not recorded

Appendix 5 Ongoing studies comparing patients with and without covid-19

Table a) Primary studies registered in clinicaltrials.gov December 1, 2021 (n=19).

Time of registration	Registry Number	Study Title	Status	Location
2020-04-10	NCT04341519	Psychological Burden in ICU Survivors of Severe COVID-19 Pneumonia, Their Relatives and Their Healthcare Providers	Recruiting	France
2020-04-20	NCT04359927	Long-term Effects of Coronavirus Disease 2019 on the Cardiovascular System: CV COVID-19 Registry	Recruiting	Spain
2020-04-08	NCT04360538	Long Term Outcomes of Patients With COVID-19	Recruiting	USA
2020-06-25	NCT04448145	Determinants of SARS-COV2 (COVID-19) Persistence After Convalescence	Recruiting	United States
2021-02-03	NCT04736732	a Multidisciplinary Approach to Evaluate Short and Long-term Complications of COVID-19	Recruiting	Canada
2021-04-08	NCT04836767	Evaluation of Physical and Functional Status in Patients With COVID-19 in Long Term	Active, not recruiting	Turkey
2021-05-01	NCT04860687	Quality of Life After COVID-19 Related Acute respiratory Distress Syndrome Among ICU Survivors Patients in Italy: the ODISSEA Study.	Not recruiting	Italy
2021-04-29	NCT04864938	Recovery After Critical Covid-19 Infection	Recruiting	Finland
2021-04-27	NCT04872049	Assessment of SARS-CoV-2 Effect on Post-traumatic Stress of Patients Hospitalized in Intensive Care Unit	Not recruiting	France
2021-10-01	NCT04893668	Depression and Anxiety in Long Term Coronavirus Disease COVID-19	Not recruiting	Indonesia
2021-06-14	NCT04907890	Long Term Outcomes in COVID-19 Patients Recruited in the CORIST Project	Not recruiting	Italy
2021-06-11	NCT04932889	Musculoskeletal Symptoms in Post Acute Covid-19 Patients	Completed	Turkey
2021-06-25	NCT04944342	Breathing After COVID-19	Not recruiting	Turkey
2021-07-06	NCT04950673	Prospective Study to Assess Impact of COVID-19 on Cognitive Function in Patients	Recruiting	USA
2021-07-09	NCT04955587	A Longitudinal Study on Longstanding Complicated Fatigue	Recruiting	Sweden
2021-09-17	NCT05047666	COVID-Like Illness Respiratory Pathogens. A Prospective Cohort on the COVID-19 Post-acute Condition	Not recruiting	Germany
2021-10-20	NCT05085262	Cardiovascular Disease and Outcomes Among Patients With SARS-CoV-2 Infection (COVID-19)	Recruiting	Canada
2021-11-18	NCT05124548	Sleep Characteristics in Post-COVID-19 Patients	Not recruiting	Germany
2021-11-24	NCT05133622	Physical Fitness in Young Healthy Adults After COVID-19 Infection	Recruiting	Turkey

Table b) Systematic reviews registered in PROSPERO, Dec 6 2021 (n=12)

Time of registration	Study Title	Location
19/11/2021	Systematic review and meta-analysis on brain fog as post-COVID-19 sequelae [CRD42021292266]	Malaysia
28/10/2021	Cognitive deficits and impairments after COVID-19: systematic review and meta-analysis [CRD42021288003]	Russian Federation
06/10/2021	Post Covid syndrome: symptoms and stratified follow up. A systematic review [CRD42021283689]	Italy
10/08/2021	Post-COVID-19 pain burden and quality of life in COVID-19 patients: a meta-analysis and systematic review [CRD42021272800]	China
22/07/2021	Prevalence of gastroenterological symptoms in survivors of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis [CRD42021269492]	Brazil
05/07/2021	Characterisation of the long-term physical mental and social health impacts of SARS-COV-2 infection: a systematic review and meta-analysis [CRD42021265890]	Israel
30/06/2021	A systematic review and meta-analyses exploring the main symptoms and mental health of long-term COVID-19 [CRD42021265259]	Brazil
10/06/2021	Neuropsychological deficits in patients with persistent COVID: A systematic review and meta-analysis CRD42021260286	Spain
24/05/2021	Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis [CRD42021256965]	Canada
26/02/2021	Persistent neuropsychiatric symptoms in patients with 'Long Covid': a systematic review and meta-analysis [CRD42021239750]	Canada, UK, India
26/02/2021	Short medium and long-term rates epidemiology and treatment of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis and meta-regression [CRD42021239708]	USA
31/10/2020	The prevalence of long Covid: a systematic review [CRD42020218351]	UK, USA

