

## Postakut Covid-19-syndrom – långtidskomplikationer av Covid-19

**Långtidskomplikationer av Covid-19 är ett betydande folkhälsoproblem i Sverige som kan komma att öka ännu mer framöver. Samtidigt saknas det kunskap inom området och behovet av flervetenskaplig forskning är stort. I jämförelse med andra länder har det tagit tid, både att inrätta specialistmottagningar och ta fram kunskapsstöd till sjukvården om postakut Covid-19-syndrom.**

Under den pågående coronapandemin har, av naturliga skäl, fokus varit på att hindra smittspridning, förbättra behandlingen av akut sjuka samt på att utveckla diagnostik och ta fram effektiva vacciner. Under senare tid har det dock börjat bli tydligt att många personer som genomgått en akut Covid-19-infektion även drabbas av mer eller mindre uttalade långtidskomplikationer.<sup>1-4</sup>

Flera typer av långtidskomplikationer av Covid-19 har identifierats; (1) patienter med ett svårt akut sjukdomsförlopp, ofta men inte alltid intensivvårdsbehandlade, som lider av andningssvårigheter och uttalad trötthet i upp till flera månader efter infektionens akuta fas, (2) personer som i förloppet efter det akuta insjuknandet utvecklar ett multi-inflammatoriskt syndrom vilket kan påverka både vuxna (MIS-A) och barn (MIS-C), (3) personer som flera månader efter en akut infektion med måttliga symtom utvecklar ett mångfacetterat syndrom med uttalad trötthet, andningssvårigheter, dålig syresättning vid ansträngning och hjärtklappning samt (4) personer som efter lindrig initial infektion har fortsatt nedsatt lukt och smaksinne och allmän trötthet under ett antal månader. Långtidskomplikationer efter en akut Covid-19-infektion har på engelska benämnts *Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC)*, *chronic COVID syndrome (CCS)* men under senare tid har benämningen postakut Covid-19-syndrom kommit att användas.

I en undersökning från UK Office for National Statistics på 20 000 individer med bekräftad Covid-19-infektion publicerad i april 2021 uppgav 13,7 procent att man hade kvarstående symtom efter 12 veckor, vilket var åtta gånger fler än i en matchad kontrollgrupp utan Covid-19. Kvarstående symtom var vanligare hos kvinnor (14,7 procent) än hos män (12,7 procent) och var vanligast i åldersgruppen 25–34 år. I en annan nyligen publicerad studie som baserar sig på data från en mobil app (COVID Symptom Study app) där deltagarna kontinuerligt registrerar sina symtom hade 13,3 procent av de 4 182 deltagarna kvarstående besvär efter 28 dagar och 2,2 procent efter 58 dagar.<sup>3</sup> Det är oklart hur många personer i Sverige som drabbats av långtidskomplikationer efter Covid-19-infektion men enligt uppgifter från Försäkringskassan hade i mars 2021 4 600 personer varit sjukskrivna på grund av postakut Covid-19-syndrom i mer än 90 dagar. En viktig orsak till att kunskapen om förekomst av långtidskomplikationer av Covid-19 är svag i Sverige är att sjukvården varit långsam med att inrätta specialistmottagningar för att ta hand om dessa patienter. Detta minskar i sin tur möjligheterna till forskning om diagnostik och behandling, samt riskerar att försvåra de forskningsinsatser som nu initieras på grund av begränsad tillgång till möjliga studiedeltagare i sjukvården. I jämförelse med många andra länder har även processen med att ta fram kunskapsstöd till sjukvården om långtidskomplikationer varit långsam.

Långtidskomplikationer av Covid-19 är i dag ett betydande folkhälsoproblem som med all sannolikhet kommer att öka ytterligare till följd av den andra och tredje vågen av Covid-19. Det finns ett stort behov av flervetenskaplig forskning om hur de som drabbats ska behandlas, och att den kunskap som denna forskning leder till snabbt ska kunna komma till tillämpning inom sjukvården. Detta gäller särskilt de personer som utvecklat postakut Covid-19-syndrom i förloppet efter en mild akut infektion, då dessa hittills inte inkluderats i uppföljande studier på samma sätt som sjukhusvårdade patienter.

### **Postakut Covid-19-syndrom**

Covid-19 är en luftvägsinfektion klassad av WHO som pandemi. Den orsakas av ett coronavirus som är nytt för människan, SARS-CoV-2. I Sverige har enligt Folkhälsomyndigheten hittills mer än 900 000 fall konstaterats. En mindre andel av de som insjuknar utvecklar en allvarlig pneumoni som kräver avancerad sjukhusvård inklusive respirator. Det är framför allt äldre patienter med riskfaktorer, som manligt kön, rökning, övervikt, hjärt-kärlsjukdomar, diabetes eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som riskerar allvarlig sjukdom och död.<sup>5</sup> Svår lunginflammation i samband med Covid-19 kännetecknas av lungförändringar som fortskrider under det akuta skedet på grund av en kraftig inflammatorisk reaktion. Hjärtpåverkan som följd av akut lungskada kan också uppstå i form av högerkammarsvikt liksom hjärtmuskelinflammation eller hjärtrytmrubbningar. Även njursvikt och neurologisk påverkan förekommer, liksom blodproppsbildning.

Den längsta uppföljningsstudie som hittills rapporterats är från Wuhan, där 1 733 patienter undersöktes sex månader efter sjukhusvård för Covid-19.<sup>5</sup> I denna grupp sågs kvarstående symtom med allmän svaghet, muskelsvaghet, sömnstörningar, ångest och depression. Svårare sjukdomsgrad korrelerade med nedsatt syreupptagningsförmåga och kvarstående lungförändringar. Njursvikt under akutskedet gick tillbaka, men nyttillkommen njursvikt sågs också vid uppföljning. Av de som haft det svåraste akutförloppet visade 56 procent tecken på allvarlig lungpåverkan, och 29 procent hade nedsatt fysisk kapacitet vid ett sexminuters gångtest.

Sedan sommaren 2020 har det också blivit uppenbart att även individer med Covid-19 som inte krävt sjukhusvård kan drabbas av ett flertal symtom med långvarig funktionsnedsättning som följd. Dessa symtom kan vara svårt handikappande och förhindra återgång till normalt arbete, skolgång eller dagliga aktiviteter.<sup>6</sup> Tillståndet drabbar både hemmavårdade och sjukhusvårdade patienter. En multisymtomatisk bild är vanlig med förekomst av olika konstellationer av andfåddhet, hjärtklappning, feber, allmän svaghet, uttalad uttröttnings efter ansträngning, kognitiva funktionsproblem, hudförändringar, muskelsmärk, domningar och pinnningar i extremiteter. Typiskt är att symtomen kvarstår över tid och fluktuerar i intensitet.<sup>3, 7-9</sup> Faktorer som ökar risken för utveckling av den formen av postakut Covid-19-syndrom är hög ålder, högt body mass index (BMI) och att ha haft ett flertal olika symtom under den akuta sjukdomsfasen. Kvinnor har också en ökad risk att drabbas, liksom personer med astma.<sup>3</sup> Om data från internationella studier omsätts till svenska förhållanden innebär det att ett stort antal personer i dag har, och att fler kommer att få postakut Covid-19-syndrom inom de närmaste månaderna, särskilt vid hög smittspridning.

Omkring 170 patienter med postakut Covid-19-syndrom och invalidiserande symtom har hittills bedömts på Karolinska Universitetssjukhusets multidisciplinära och tvärprofessionella

coviduppföljningsverksamhet i Solna. Ett 20-tal av dessa patienter har diagnostiserats och ytterligare ett 60-tal utreds för det tidigare beskrivna men relativt okända tillståndet posturalt ortostatiskt takykardisyndrom (POTS).<sup>10</sup> POTS beror på rubbningar i den autonoma kontrollen av hjärt-kärlsystemet. Det utgör i dag en stor utmaning för den medicinska professionen och kan leda till onormalt hög puls i stående, blodtrycksinstabilitet, svimningskänsla, kronisk trötthet, kognitiv påverkan, nedsatt kondition och andningssvårigheter.<sup>11</sup> Utredning av POTS och autonoma kardiovaskulära rubbningar är komplicerad och kräver speciell kunskap, tillgång till kardiovaskulära autonoma tester samt uteslutning av andra potentiella orsaker bakom kroniska besvär. Sjukdomsmekanismerna vid POTS är ännu inte helt kända men ny forskning talar för att sjukdomen kan ha en autoimmun bakgrund, där symtomen orsakas av antikroppar som stör regleringen av olika receptorer i hjärt-kärlsystemet.<sup>12</sup> POTS i samband med postakut Covid-19-syndrom är i nuläget inte tillräckligt undersökt och kan utgöra en egen undergrupp inom syndromet.

I en nyligen publicerad svensk studie undersöktes förekomst av symtom som förknippats med postakut Covid-19-syndrom hos sjukvårdspersonal med respektive utan verifierad Covid-19 infektion. Även bland individer som själva klassificerat sin akuta Covid-19 infektion som ”mild” rapporterade efter 8 månader 14,9 procent symtom i form av förlust av luktsinne, andfåddhet och uttalad trötthet, vilket var mer än fyra gånger högre än i kontrollgruppen. Däremot var förekomsten av kognitiva och kardiovaskulära symtom inte påtagligt förhöjd i denna grupp.<sup>13</sup>

Långtidsprognosen för kvarstående multiorganpåverkan, hälsorelaterad livskvalitet och funktion är också oklar, och därmed även det postakuta Covid-19-syndromets bidrag till den totala sjukdomsburden för individ och samhälle orsakad av Covid-19. Det är därför mycket angeläget att kunna fastställa detta i långtidsstudier. Även relaterade kostnader för vård, samhälle och produktivitetsförlust såsom sjukfrånvaro är okända och behöver dokumenteras och jämföras med resultat från pågående och publicerade studier.<sup>14, 15</sup>

Genomgång av publicerade data om postakut Covid-19-syndrom visar en stor variation, både när det gäller förekomst och typ av symtom. Detta är inte särskilt förvånande med tanke på att det är stora skillnader på vilka grupper som undersökts (svår eller mild akut infektion), uppföljningstid och studieupplägg (enkät eller fysisk undersökning). Antalet studier ökar dock nu snabbt och en tydligare bild bör föreligga inom en nära framtid.

## Barn och Covid-19

Barn som infekteras av SARS-CoV-2 utvecklar i de allra flesta fall en mycket lindrig infektion, och cirka 19 procent saknar symtom helt och genomgår en så kallad asymtomatisk infektion.<sup>16</sup> Barn har virus i luftvägarna i mängder som motsvarar vuxnas, men barn tycks smitta i lägre utsträckning än vuxna, även om smittsamheten ökar med åldern. Tonåringar och unga vuxna tycks sprida SARS-CoV-2-viruset minst lika mycket som vuxna. Anledningen till den milda infektionen hos barn i allmänhet är inte fullständigt klarlagd och skiljer även Covid-19 ifrån andra infektioner, som influensa eller RS-virus, som båda kan orsaka svåra infektioner hos barn.

I april 2020 noterades i flera länder ett oväntat stort antal barn på sjukhusen med en symtombild som delvis överensstämmer med Kawasakis sjukdom. Den drabbar oftast små barn

och kännetecknas av inflammation i framförallt kranskärnen i hjärtat, som i enstaka fall vidgas och därmed ger hjärtsjukdom hos barn.<sup>17</sup> Kawasaki sjukdom tros vara utlöst av olika virus hos genetiskt känsliga individer. Den kommer i skov efter virusepidemier och skiljer kraftigt i förekomst mellan olika länder med flest fall i Japan och Korea. Vad som orsakar Kawasaki sjukdom är inte helt känt, men autoantikroppar (antikroppar som angriper kroppens egna vävnader) har påvisats i kranskärnen och sjukdomen behandlas framgångsrikt med substanser som påverkar immunsystemet. MIS-C bedöms vara ett besläktat tillstånd till Kawasaki sjukdom, utlöst av SARS-CoV-2-infektion hos barn i alla åldrar. Symtomen skiljer sig delvis ifrån Kawasaki sjukdom med buksmärter och hjärninflammation, vilket mycket sällan ses vid Kawasaki sjukdom. Barnen blir också svårare sjuka med multiorgansvikt, och cirka 80 procent krävde intensivvård i de initiala fallserierna som kom ifrån Italien,<sup>18</sup> Storbritannien<sup>19</sup> och Frankrike.<sup>20</sup>

MIS-C är ett ovanligt tillstånd som drabbar uppskattningsvis ett av 5 000 barn infekterade med SARS-CoV-2, även om exakta siffror är svåra att få fram då antalet infekterade barn totalt är osäkert. I Sverige har hittills cirka 135 barn drabbats, varav ett 50-tal har intensivvårdats men ingen har avlidit. I en första analys av MIS-C påvisades en specifik sammansättning av cytokiner (sjukdomsframkallande signalsubstanser) som skiljer sig från den vid svår akut Covid-19 hos vuxna. Sammansättningen vid MIS-C skiljer sig även till viss del från den vid Kawasaki sjukdom hos barn provtagna 2017–2018. Denna studie ifrån Karolinska Institutet fann också autoantikroppar hos barn med MIS-C som delvis skulle kunna förklara sjukdomens uppkomst och den goda behandlingseffekten med immunmodulerande behandling vid MIS-C.<sup>21</sup> Tillståndet har nyligen uppmärksamats hos unga vuxna med likartad sjukdomsbild men dominerat av hjärtpåverkan och hyperinflammation några veckor efter genomgången SARS-CoV-2-infektion (MIS-A).<sup>22</sup>

Det är välkänt att svårare infektioner kan ge långvariga besvär av ospecifik natur såsom trötthet, muskelsmärter, andningsbesvär och kognitiv nedsättning. Sådana symtom har beskrivits hos en majoritet av de som drabbats av Ebolainfektion. Även en del tonåringar som haft körtelfeber får långdragna symtom dominerade av handikappande trötthet och ofta stor skolfrånvaro under flera månader efter den initiala infektionen. Efter den första SARS-epidemin 2002–2004 sågs fall av långdragna symtom hos vuxna som överlappar med de som nu rapporteras efter Covid-19. En hypotes som föreslagits är att förändringar i frisättningen av hormonet kortisol orsakats av obalans i hypotalamus-hypofys-binjurebarksystemet som en konsekvens av den svåra infektionen.<sup>23</sup> Långdragna symtom hos barn med Covid-19 är hittills huvudsakligen självrapporterade och information om frekvens, objektiva sjukdomsfynd och dess varaktighet saknas

### **Symtom från centrala nervsystemet vid postakut Covid-19-syndrom**

Vid sjukvårdskrävande infektion med SARS-CoV-2 är det i akutskedet mycket vanligt med sömnstörning, ångest, depression, försämrad minnesfunktion, nedsatt exekutiv funktion och förvirring; dessa symtom drabbar 30–40 procent av patienterna.<sup>4, 24</sup> Vid en sexmånaders uppföljning av sjukhusvårdade Covid-19-patienter kvarstod ett eller flera av symtomen sömnstörning, ångest eller depression hos cirka 25 procent av patienterna.<sup>5</sup>

Vid infektioner som kräver intensivvård tillkommer ett flertal ytterligare komplikationer. En av dessa är post-traumatiskt stressyndrom (PTSD). Detta tillstånd utvecklas generellt hos

cirka 20 procent av respiratorvårdade patienter,<sup>30</sup> och har en ännu högre förekomst, cirka 30 procent, bland Covid-19-patienter som intensivvårdats.<sup>24, 31, 32</sup> En osäkerhetsfaktor bakom uppskattningarna är att PTSD kan utvecklas upp till ett år efter ett trauma, varför långtidsuppföljningar kommer att krävas för att få en rättvisande bild av PTSD-risken. Stress och avsaknad av socialt stöd ökar kraftigt risken för PTSD-utveckling efter traumaexponering,<sup>33</sup> vilket understryker behovet av att sjukvården ger dessa patienter adekvat stöd. PTSD-symtom kan också förekomma på en nivå som inte fullt ut uppfyller kriterierna för diagnosen, men ändå påverkar patientens liv på ett negativt sätt. Det bör till sist uppmärksammas att PTSD, liksom förhöjd förekomst av andra ångestsyndrom och depression även beskrivits hos intensivvårdspersonal som vårdat Covidpatienter.<sup>34</sup> Brist på tidigare erfarenhet av intensivvård tycks här vara en tydlig riskfaktor.

Även bland den stora majoritet av patienter med Covid-19-infektion som inte krävt vare sig intensivvård eller sjukhusvård rapporterar många kvarstående symtom från centrala nervsystemet. En forskargrupp från Oxford har publicerat två rapporter baserade på data ur ett stort nätverk för elektroniska journaler.<sup>25,26</sup> I studien ingick en grupp patienter med bekräftad diagnos på Covid-19 och en annan med diagnosen influensa. I gruppen med bekräftad Covid-19 var risken för nyinsjuknande förhöjd jämfört med influensa-gruppen för flera neurologiska diagnoser, inklusive såväl blödningar som proppbildning i hjärnan, hjärninflammation, och tillstånd som påverkar kommunikationen mellan nervsystemet och muskulaturen. Ett liknande mönster sågs vad gällde nyinsjuknande med psykiatriska diagnoser. Vanligast var ångestdiagnoser, sömnstörningar och demens. Risken för att få en ny psykiatrisk diagnos var 1,8–2,3 gånger så hög efter genomgången Covid-19-infektion jämfört med dem som genomgått influensa.

Även i avsaknad av en specifik psykiatrisk diagnos rapporterar många patienter med genomgången Covid-19-infektion kognitiv påverkan, ofta refererad till som ”hjärndimma”. Data för sådan långtidspåverkan är av uppenbara skäl mycket mer begränsade än när det gäller akut infektionsfas. Emellertid börjar forskningsdata till stöd för dessa patientberättelser komma fram.<sup>27, 28</sup> Ett exempel är en studie vilken följt en liten grupp patienter som hade genomgått mild till medelsvår Covid-19 (som inte krävt intensivvård). Uppföljningstiden var i medeltal tre månader efter tillfrisknande från den akuta infektionen. Omkring 75 procent av patienterna hade då fortsatt påverkan på minne, uppmärksamhet och koncentration. Dessa symtom var inte relaterade till den initiala sjukdomens svårighetsgrad, sjukhusvård eller depressiva symtom.<sup>29</sup>

Psykiatriska symtom hos patienter som genomgått Covid-19 kan naturligtvis inte automatiskt anses vara orsakade av infektionen. Ett stort antal människor har genomgått Covid-19-infektion. Samtidigt är förekomsten av psykiatriska sjukdomar som ångest och depression generellt hög i befolkningen. Det är därför en självklarhet att en viss överlappning skulle uppstå även om det inte finns ett orsakssamband. Emellertid stöder forskningen starkt att förekomsten av psykiatriska symtom, främst ångest och depression, är förhöjd jämfört med vad som kan förväntas inom det första året efter genomgången Covid-19-infektion. Jämfört med vad som ses efter genomgången säsongsinfluensa är risken ungefär fördubblad.

## Möjliga orsaker till långvariga kroppsliga symtom vid Covid-19

Fortfarande finns relativt få rapporter som beskriver, eller söker förklara, sjukdomsorsak vid långvariga Covid-19-symtom. Nedanstående sammanfattning kring kunskapsläget inriktar sig därför på en summering av relaterade observationer och/eller tankar kring möjliga processer involverade i sjukdomssyndromet.

En av flera typiska följder av postakut Covid-19-syndrom är symtom från olika organ eller organsystem i kroppen. SARS-CoV-2-viruset behöver binda till en receptor på cellytan kallad ACE2 för att kunna infektera celler i kroppen. ACE2-receptorn finns på flera olika typer av celler, i ett flertal organ i kroppen. Det gäller även celler i centrala nervsystemet, men det är fortfarande oklart om SARS-Cov-2-virus kan förökas (replikeras) i hjärnans celler.

Majoriteten av de som insjuknar i Covid-19 har lindriga symtom från övre luftvägar och återhämtar sig vanligen inom fyra veckor. Resultat som är baserade på analyser av vävnadsprover från tidigare infekterade asymtomatiska personer har dock visat på kvarvarande SARS-CoV-2-viruskomponenter i tunntarmen upp till fyra månader efter Covid-19 diagnos.<sup>36</sup> Detta indikerar att kvarvarande virala antigen, genfragment och/eller viruspartiklar kan finnas kvar länge i kroppen. Dessa skulle kunna stimulera immunsvaret i kroppen under lång tid och därmed underhålla en inflammatorisk reaktion.

Flera akuta virusinfektioner kan framkalla immunologiska och inflammatoriska reaktioner, och leda till långvariga kliniska symtom. Till exempel är det väl känt att autoimmuna/inflammatoriska symtom kan finnas kvar under flera år efter infektion med Ebolavirus och Chikungunyavirus. Några av de symtom som ses vid långvarig Covid-19-infektion, exempelvis vid MIS-C och MIS-A, påminner i delar om de reaktioner som ses vid autoimmuna sjukdomar.

Det påpekas ibland att många patienter som utreds för postakut Covid-19-syndrom har diffusa symtom som inte kan mätas eller dokumenteras objektivt, exempelvis trötthet eller värk. Därmed skulle de kunna betraktas som en del av den tidigare kända grupp av patienter som lider av liknande besvär, och som ofta tolkas som ett postinfektiöst tillstånd, dock utan att man har kunnat identifiera den utlösande faktorn eller följa sjukdomsutvecklingen med olika prover och tester under längre tid. Det finns olika undergrupper, exempelvis myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS), och det har anförts argument för att dessa tillstånd snarast beror på psykosocial oro och andra faktorer som kanaliseras i kroppsliga symtom. Det kan i detta stadium av pandemin inte uteslutas att vissa fall av postakut Covid-19-syndrom kan förklaras på detta sätt. Vi kan dock redan nu dra två viktiga lärdomar: 1) Många patienter med postakut Covid-19-syndrom uppvisar klara avvikelser i funktionella tester och laborativvärden. 2) Det finns nu ett unikt tillfälle att studera utvecklingen av ett postinfektiöst tillstånd. Ett mycket stort antal patienter har drabbats under en kort period, och det går att få fram bra uppgifter om tidpunkt för primärt insjuknande och förlopp, och i många fall även olika provsvar och funktionstester i serie. Här finns mycket att lära, även om allmänna principer som kan vara relevanta för andra infektioner.

## Slutsatser och rekommendationer

Givet den kunskapslucka som finns kring långdragna symtom efter Covid-19-infektion krävs mycket forskning inom ett mycket stort antal områden. På kort sikt måste vi på ett bättre sätt kunna uppskatta problemets storlek i samhället. Frågor att omedelbart belysa är: Hur kommer det sig att några individer utvecklar långdragna symtom? Vilka processer är involverade i utläkning av SARS-CoV-2-infektioner? Hur ser dessa symtoms sjukdomsmekanismer ut? Hur påverkar de aktuella symtomen den drabbade ur ett brett perspektiv? Syftet med forskning inom fältet ska vara att identifiera orsaker, att bota eller lindra, och i framtiden förebygga dessa tillstånd. Genom studier inom detta område finns goda förutsättningar för att få bättre kunskap kring processer involverade i försvar mot virusinfektioner och mekanismer bakom andra långdragna virusorsakade syndrom. Ny kunskap skulle också kunna leda till bättre insikter kring autoimmuna tillstånd.

- Samtliga regioner bör inrätta en eller flera högspecialiserade mottagningar för patienter med långtidskomplikationer av Covid-19.
- Dessa mottagningar bör involvera kompetens från flera olika specialiteter och professioner.
- Samarbetet mellan forskning och sjukvård behöver stärkas för att så snabbt det är möjligt ta fram ett vetenskapligt förankrat kunskapsunderlag om hur olika långtidskomplikationer av Covid-19 ska diagnosticeras och behandlas.
- De drabbades erfarenheter är en viktig del av kunskapsinhämtning och måste på ett tydligare sätt bli en del av forskningsprocessen.
- Myndigheter, professionella organisationer, patientföreningar och forskningsfinansiärer måste samarbeta för att säkerställa ett kunskapsbaserat omhändertagande av personer med långtidskomplikationer inom såväl primär- som sjukhusvården.

## Medlemmar av Vetenskapsakademiens expertgrupp om Covid-19

**Staffan Normark** (ordförande), professor i molekylär mikrobiologi och smittskydd vid Karolinska Institutet

**Anders Hallberg**, professor i läkemedelskemi, tidigare rektor för Uppsala universitet

**Ari Helenius**, professor i biokemi vid ETH Zürich, Schweiz

**Jan Holmgren**, professor i medicinsk mikrobiologi vid Göteborgs universitet

**Gunilla Karlsson Hedestam**, professor i vaccininmunologi vid Karolinska Institutet

**Annika Linde**, virolog, adjungerad professor och tidigare statsepidemiolog

**Maria Masucci**, professor i virologi vid Karolinska Institutet

**Jan Nilsson**, professor i experimentell kardiovaskulär forskning vid Lunds universitet

I arbetet med denna rapport har även följande personer deltagit:

**Petter Brodin**, docent i immunologi vid Karolinska Institutet

**Judith Bruchfeld**, docent i infektionssjukdomar vid Karolinska Institutet.

**Markus Heilig**, professor i psykiatri vid Linköpings universitet

**Klas Kärre**, professor i molekylär immunologi vid Karolinska Institutet

**Hans-Gustaf Ljunggren**, professor i infektionsmedicin vid Karolinska Institutet

**Susanne Lundin**, professor i etnologi vid Lunds universitet

Läs fler rapporter från Akademiens expertgrupp för Covid-19 på [www.kva.se/covid19](http://www.kva.se/covid19)

## Referenser

1. Datta SD, Talwar A and Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. 2020;324:2251-2252.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F and Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603-605.
3. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T and Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW and Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D and Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397:220-232.
6. Yelin D, Wirthem E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, Guaraldi G, Mussini C, Gudiol C, Pujol M, Bandera A, Scudeller L, Paul M, Kaiser L and Leibovici L. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *The Lancet infectious diseases*. 2020;20:1115-1117.
7. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jimenez J, Asensio S, Sanchez R, Ruiz-Torregrosa P, Galan I, Scholz A, Amo A, Gonzalez-delaAleja P, Boix V, Gil J and group CAR. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021.
8. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, Baldon G, Bartolomei G, Battaglia M, Battistini S, Binda V, Borg M, Cantaluppi V, Castello LM, Clivati E, Cisari C, Costanzo M, Croce A, Cuneo D, De Benedittis C, De Vecchi S, Feggi A, Gai M, Gambaro E, Gattoni E, Gramaglia C, Grisafi L, Guerriero C, Hayden E, Jona A, Invernizzi M, Lorenzini L, Loreti L, Martelli M, Marzullo P, Martino E, Panero A, Parachini E, Patrucco F, Patti G, Pirovano A, Prosperini P, Quaglino R, Rigamonti C, Sainaghi PP, Vecchi C, Zecca E and Pirisi M. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open*. 2021;4:e2036142.



9. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH and Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021.
10. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, Bruchfeld J and Fedorowski A. Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience. *JACC Case Rep*. 2021.
11. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management. *J Intern Med*. 2019;285:352-366.
12. Kharraziha I, Axelsson J, Ricci F, Di Martino G, Persson M, Sutton R, Fedorowski A and Hamrefors V. Serum Activity Against G Protein-Coupled Receptors and Severity of Orthostatic Symptoms in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Journal of the American Heart Association*. 2020;9:e015989.
13. Havervall S, Rosell A, Philipson M, Mangsbo S, Nilsson P, Hober S and Thålin C. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021;in press.
14. Chen KY, Li T, Gong FH, Zhang JS and Li XK. Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month. *Front Psychiatry*. 2020;11:668.
15. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, Doucet L, Berkani S, Oliosi E, Mallart E, Corre F, Zarrouk V, Moyer JD, Galy A, Honsel V, Fantin B and Nguyen Y. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81:e4-e6.
16. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, Naqvi R, Petershack M and Moreira A. COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433.
17. Shulman ST and Rowley AH. Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11:475-82.
18. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, Bonanomi E and D'Antiga L. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395:1771-1778.
19. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, Ramnarayan P, Fraisse A, Miller O, Davies P, Kucera F, Brierley J, McDougall M, Carter M, Tremoulet A, Shimizu C, Herberg J, Burns JC, Lyall H, Levin M, Group P-TS, Euclids and Consortia P. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-269.
20. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, Debray A, Basmaci R, Salvador E, Biscardi S, Frange P, Chalumeau M, Casanova JL, Cohen JF and Allali S. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m2094.
21. Consiglio CR and Brodin P. Stressful Beginnings with Long-Term Consequences. *Cell*. 2020;180:820-821.
22. Jones I, Bell LCK, Manson JJ, Last A and Team UCR. An adult presentation consistent with PIMS-TS. *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e520-e521.

23. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ and Lee LS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:197-202.
24. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G and David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiat*. 2020;7:611-627.
25. Taquet M, Luciano S, Geddes JR and Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The Lancet Psychiatry*. 2021;8:130-140.
26. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S and Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiat*. 2021.
27. Ritchie K and Chan D. The emergence of cognitive COVID. *World Psychiatry*. 2021;20:52-53.
28. Ritchie K, Chan D and Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020;2:fcaa069.
29. Woo MS, Malsy J, Pottgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, Schmiedel S, Addo MM, Gerloff C, Heesen C, Schulze Zur Wiesch J and Friese MA. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun*. 2020;2:fcaa205.
30. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM and Bienvenu OJ. Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008;30:421-34.
31. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, Melloni EMT, Furlan R, Ciceri F, Rovere-Querini P, group C-BOCS and Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020;89:594-600.
32. Kaseda ET and Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol*. 2020;34:1498-1514.
33. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL and Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2003;129:52-73.
34. Caillet A, Coste C, Sanchez R and Allaouchiche B. Psychological Impact of COVID-19 on ICU Caregivers. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2020;39:717-722.
35. Salamanna F, Maglio M, Landini MP and Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:594495.
36. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hagglof T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shimeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatziioannou T, Bjorkman PJ, Mehandru S, Bieniasz PD, Caskey M and Nussenzweig MC. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021.

*Detta dokument har producerats av expertgruppen om Covid-19 som tillhör Kungl. Vetenskapsakademien. Det speglar expertgruppens uppfattning och skall inte ses som ett uttalande eller ställningstagande av Kungl. Vetenskapsakademien.*