

Oppdaterte kunnskapsgrunnlag om senfølger etter covid-19

Jan Himmels, Dr. med, MPH
Seniorrådgiver & lege

21.03.2023

Hovedbudskap

- Velkjent at infeksjoner kan gi senfølger
- Ulike definisjoner av tilstanden
- Fortsatt vanskelig å trekke sikre konklusjoner om forekomst, prognose og årsaksforhold
- Viktig å begrense alvorlig sykdomsforløp

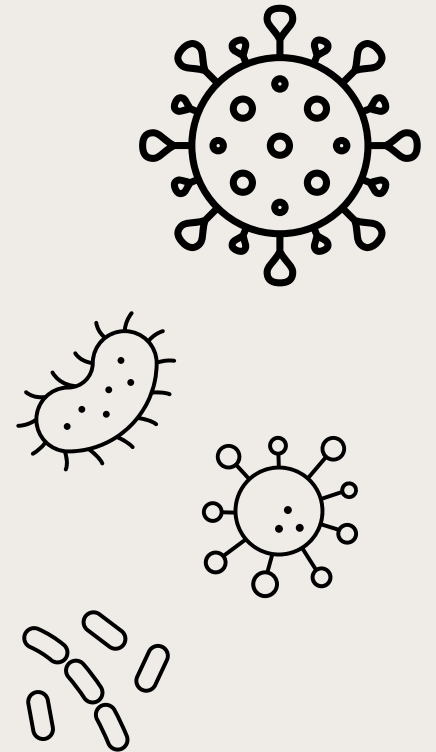
FHI's rolle i senfølger etter covid-19

Produsere, oppsummere og kommunisere kunnskap

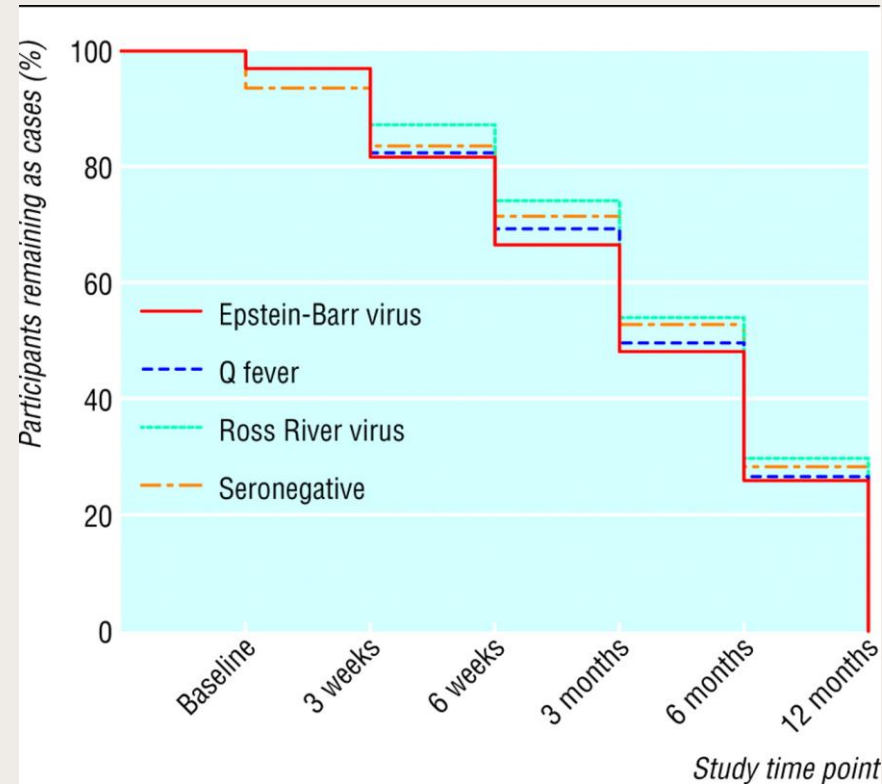
- Produsere registerstudier (Beredt C-19), kohortstudier (MOBA), etc.
- «Følge med» - formidle og oppsummere internasjonal forskning
- Kommunisere kunnskap via fhi.no, webinar, media

Senfølger etter infeksjoner velkjent fenomen

- Beskrevet etter tidligere pandemier som «den russiske snue» influensapandemi på 1890-tallet og etter spanskesyken 1918-1920 – utmattelse det vanligste symptomet
- Både virale, bakterielle og parasittære infeksjoner kan gi langvarige symptomer, f.eks. mononukleose (Ebstein-Barr virus), Q-feber (*Coxiella burnetii*) og giardiasis (*Giardia intestinalis/lamblia*)
- Omtrent 1/3 av pasienter innlagt med alvorlig SARS og MERS hadde angst, depresjon og PTSD 6 måneder seinere
- Postintensive care syndrome (PICS) – overlevende etter intensivbehandling av kritisk sykdom uavhengig av diagnose – risiko for fysisk, kognitiv og mental svekkelse

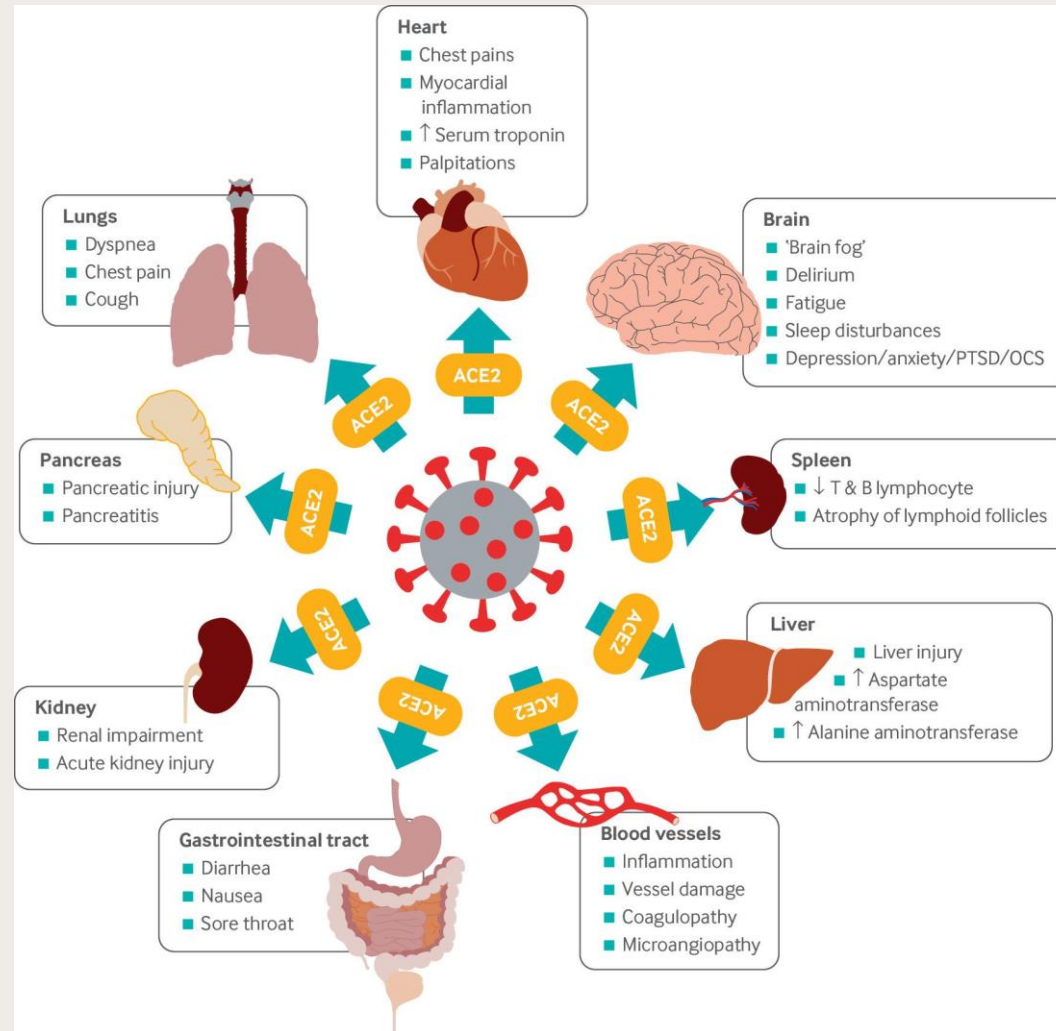


Survival curves of post-infective fatigue syndrome by infective agent after onset of acute infection.



Ian Hickie et al. BMJ 2006;333:575

Akutt covid-19 og senfølger – multiorgansykdom



Harry Crook et al. BMJ 2021;374:bmj.n1648

Definisjon og begrepsavklaring

- Begrepet «long COVID» introdusert allerede mai 2020 – pasienthistorier i sosiale medier
- WHO International Classification of Diseases (ICD) laget i september 2020 ICD-10 og ICD-11 koder for «Post COVID-19 condition»
- Spesialisthelsetjenesten, ICD-10 kode: U09 på norsk «Postinfeksiøs tilstand etter covid-19»
- Primærhelsetjeneste, ICPC-2: symptomkode + R992 Covid-19 (bekreftet)
- WHO lanserte “A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus” oktober 2021
- Mange ulike definisjoner, bl.a. fra NICE i Storbritannia, Haute Autorité de Santé i Frankrike, CDC i USA, samt fra Wikipedia og Nature

WHO clinical post COVID-19 case definition

*“Post COVID-19 condition occurs in individuals with a history of **probable or confirmed SARS-CoV-2** infection, usually **3 months from the onset of COVID-19** with **symptoms that last for at least 2 months** and **cannot be explained by an alternative diagnosis**.*

Common symptoms include fatigue, shortness of breath, cognitive dysfunction but also others which generally have an impact on everyday functioning. Symptoms may be new onset following initial recovery from an acute COVID-19 episode or persist from the initial illness. Symptoms may also fluctuate or relapse over time.”

Mange ulike begreper, både på norsk og engelsk

- long COVID-19, post-acute COVID-19, persistent COVID-19 symptoms, chronic COVID-19, post-COVID-19 manifestations, long-term COVID-19 effects, post COVID-19 syndrome, ongoing COVID-19, long-term sequelae, postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) og long-haulers
- senfølger etter covid-19, senfølger av covid-19, senvirkninger av covid-19, langvarige symptomer etter covid-19, vedvarende symptomer etter covid-19, langvarige effekter av covid-19, ettervirkninger av covid-19, langvarige plager etter covid-19, long covid/langcovid/langtidscovid – U09 Postinfeksiøs tilstand etter covid-19

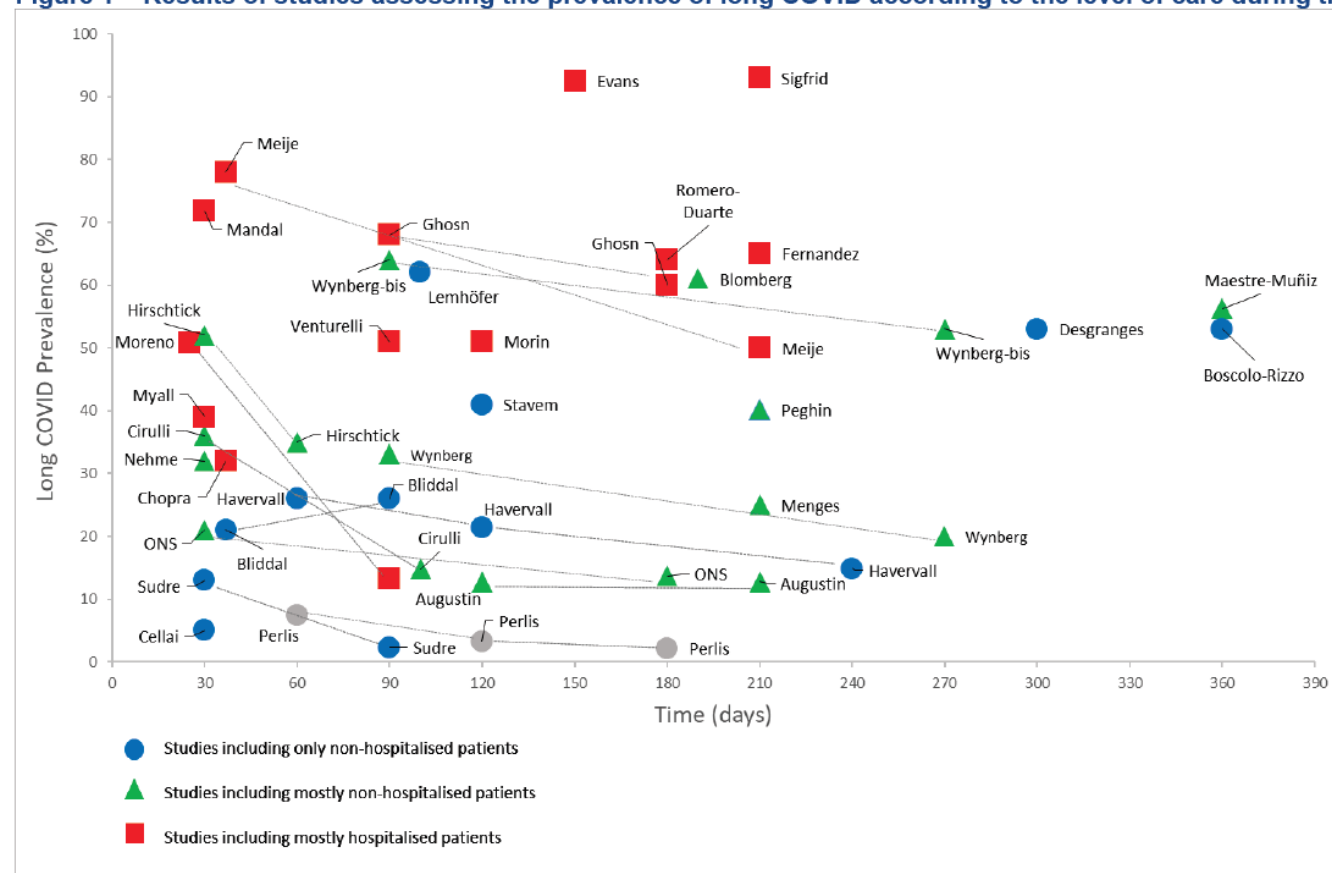
Konsensusprosess begrepsavklaring i Norge

Del av oppdrag 518 fra HOD til Hdir - Tiltak i forbindelse med nasjonal plan for rehabilitering etter covid-19 og nettportal for senfølger av covid-19

- Bred, uformell konsensusprosess med deltakere fra FHI, Legeforeningen, eksterne fagpersoner, Helsedirektoratet, Forskningsrådet, Direktoratet for ehelse og brukerrepresentanter.
- Konklusjon: Vi foreslår å bruke «senfølger etter covid-19» i omtale av tilstanden.

Forekomst - svært ulike estimater fra ulike studier

Figure 1 – Results of studies assessing the prevalence of long COVID according to the level of care during the acute phase



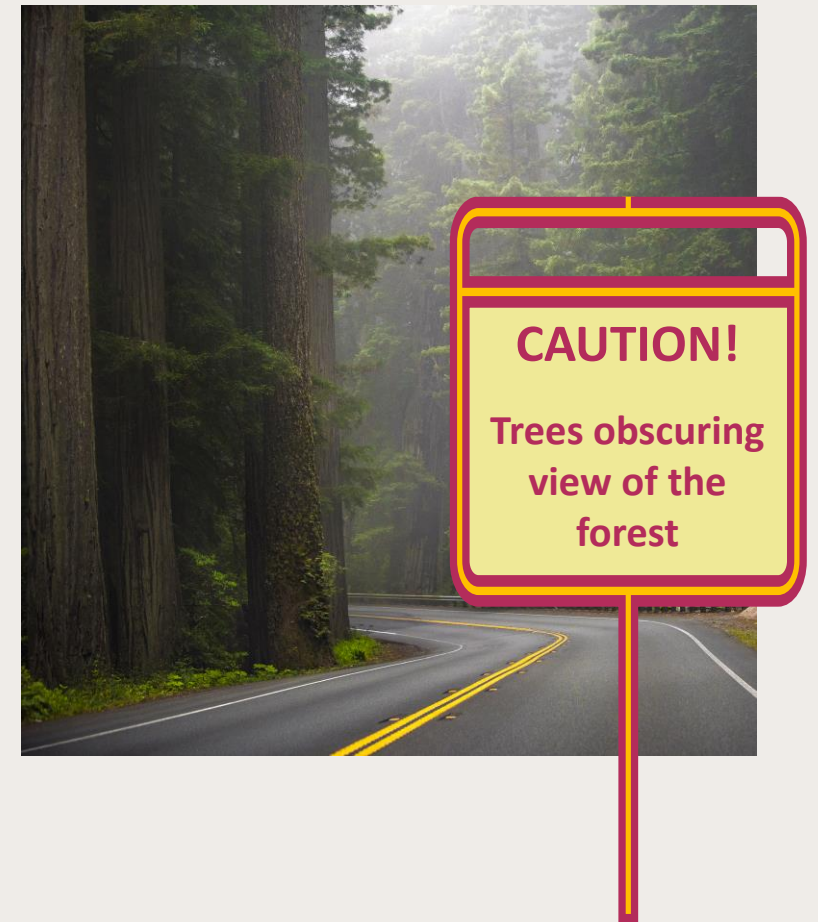
Legend: No colour was attributed to the study of Perlis et al. since hospitalisation status is not clearly reported; 'Wynberg-bis' refers as the category of patients with higher level of severity at initial illness.

Note: this figure was inspired by a figure used in the NIHR report on long COVID.⁴

Vi «følger med»

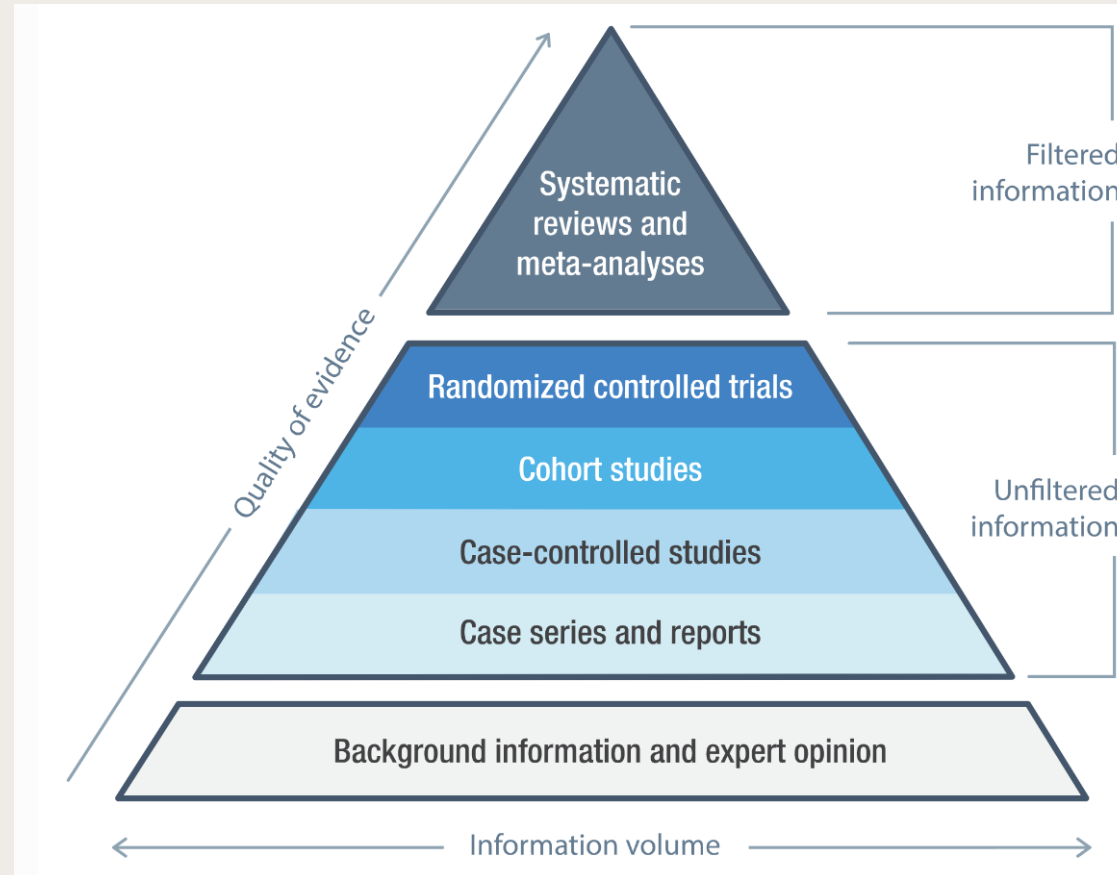
ikke se skogen for bare trær

- mange artikler publiseres
- kvaliteten på artikler/studier varierer mye
- gode studier tar tid
- studier med langtidsoppfølging tar enda lengre tid
- lett å miste oversikten
- behov for oppsummert forskning
 - Sette prioriteter for hva som er viktigst
 - Sortering av relevante studier
 - Kvalitetsvurdering



Hvilke studier er til å stole på, og relevant?

Kunnskapspyramiden



Oppdatert kunnskap?

Not all is what it seems...

- Være kritisk, se på hva som brukes som kilde
- Funn sammenfaller over tid, i starten er funn sprikende
- Mye skjevhet blant mange studier
 - Recall bias
 - Selection bias
 - Confirmation bias
 - Publishing bias
- Nature eksempelet:
 - ikke en systematisk oversikt
 - Kombinasjon av dyrestudier, kasusstudier, observasjonsstudier og systematiske oversikter
 - Ingen kvalitetsvurdering av beskrevde studier
 - Confirmation bias, selection bias?

nature reviews microbiology

Explore content ▾ About the journal ▾ Publish with us ▾

[nature](#) > [nature reviews microbiology](#) > [review articles](#) > article

Review Article | [Published: 13 January 2023](#)

Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations

[Hannah E. Davis](#), [Lisa McCorkell](#), [Julia Moore Vogel](#) & [Eric J. Topol](#) 

[Nature Reviews Microbiology](#) **21**, 133–146 (2023) | [Cite this article](#)

697k Accesses | 20 Citations | 10525 Altmetric | [Metrics](#)

Hva har vi sett på?

Oversikt over publikasjoner

- Hurtigoversikt: senfølger etter covid-19, #1-4
 - Hvilke senfølger finnes?
 - Hvem rapporterer senfølger?
 - Hvilke senfølger er mest hyppig?
 - Hvor lenge opplever pas symptomene?
 - Kan man sammenligne senfølger etter covid-19 med senfølger etter andre LVI?
- Forskningsomtale: vaksinasjon og senfølger etter covid-19
 - Hvordan påvirkes vaksinasjon senfølger etter covid-19

Senfølger etter covid-19

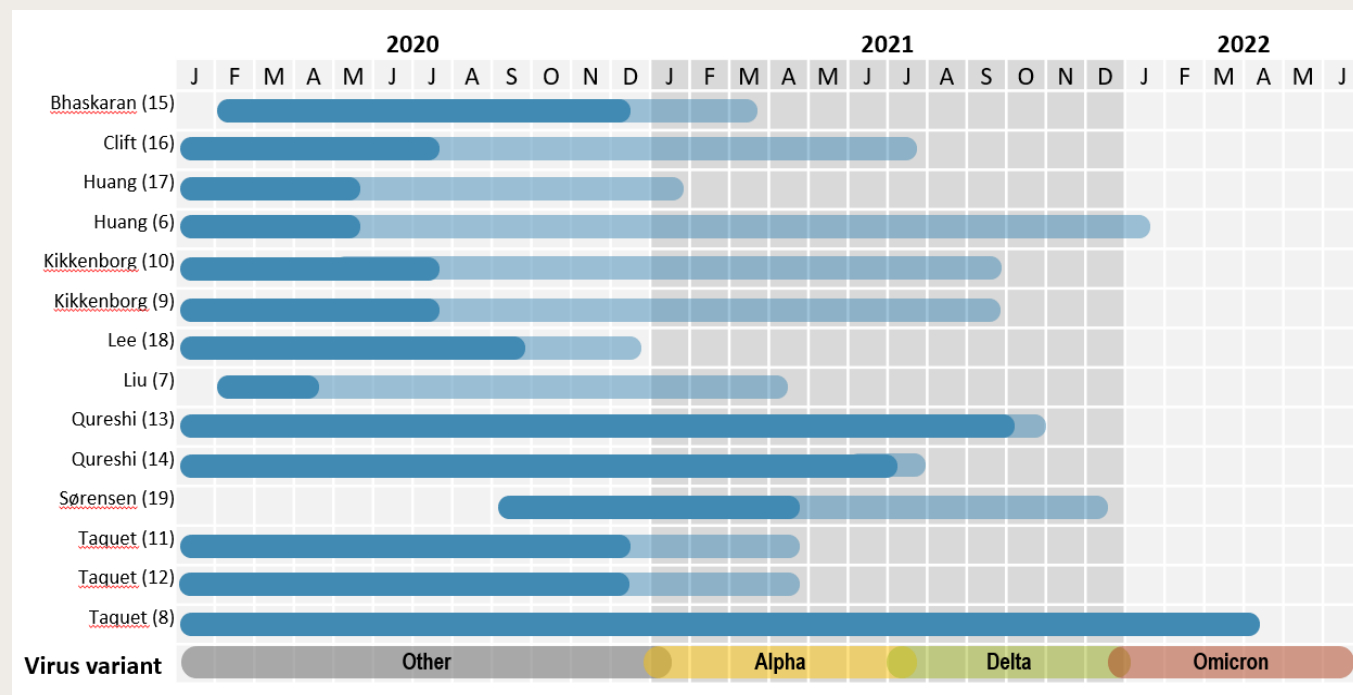
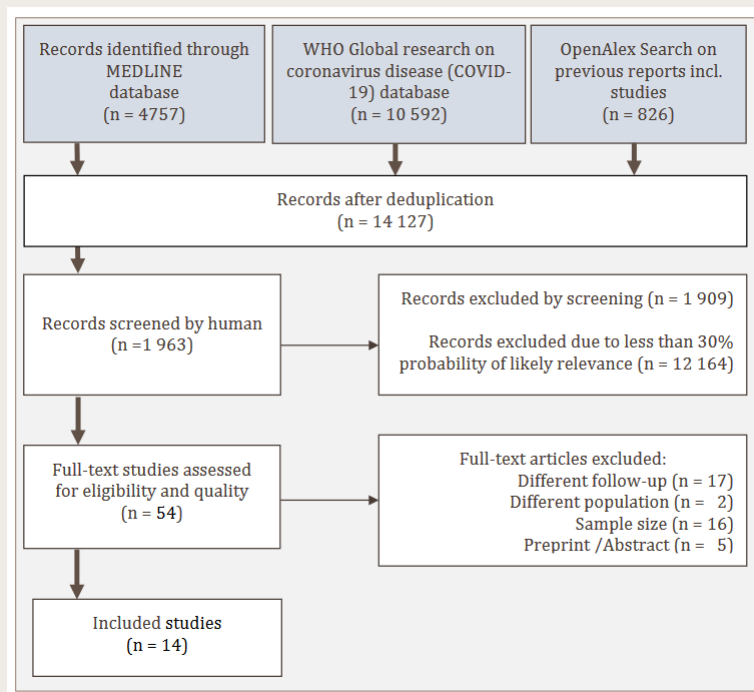
Hurtigoversikt #4

Inclusion criteria:

- Population:** More than 500 COVID-19 positive participants followed up with non-COVID-19 controls.
- Outcome:** Any long-term symptoms, consequences associated with COVID-19 (excluding studies only/mainly reporting on laboratory or radiological findings)
- Follow-up:** Included participants followed up for median/mean six months or longer. Studies reporting cumulative/aggregated follow-up data combined for the acute phase (first 3 months) and beyond were excluded, unless compared with another acute illness.
- Study types:** Cohort studies (prospective and retrospective), case-controls, registry-based studies, cross-sectional surveys
- Excl. criteria:** Non-peer-reviewed studies, abstracts, letters, studies limited to participants with one main underlying disease

Senfølger etter covid-19

Hurtigoversikt #4



Non-covid og Covid-19

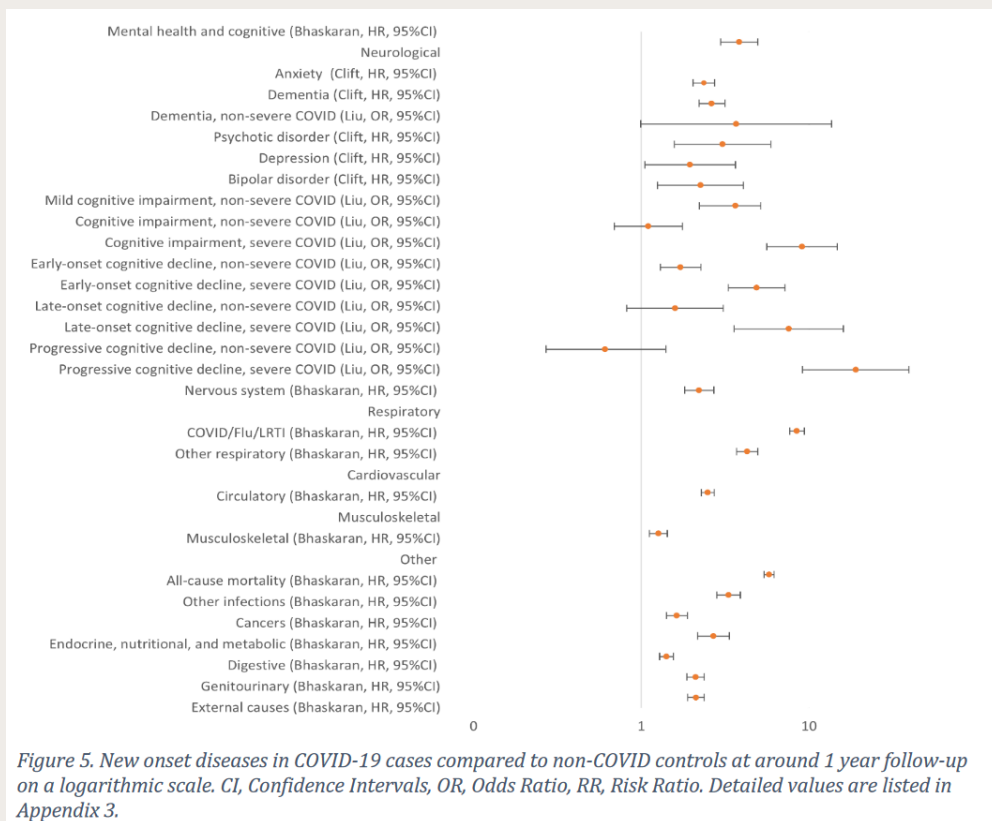


Figure 5. New onset diseases in COVID-19 cases compared to non-COVID controls at around 1 year follow-up on a logarithmic scale. CI, Confidence Intervals, OR, Odds Ratio, RR, Risk Ratio. Detailed values are listed in Appendix 3.

Covid-19 og alvorlig LVI



Figure 6 - Overview of disease groups based on registered diagnostic codes after COVID-19 compared to other RTI on a logarithmic scale. RR/HR>1 indicates COVID-19 worse than other RTI. Bhaskaran, Clift, Qureshi reflect mainly hospitalised patients. Lee and Taquet mainly non-hospitalised patients. Follow-up time: Qureshi and Lee present ca. 6 months, Clift and Bhaskaran ca 12 months, Taquet ca. 2 years. All studies had more than 10 000 participants. Sex distribution was mainly balanced. Detailed values are listed in Appendix 3.

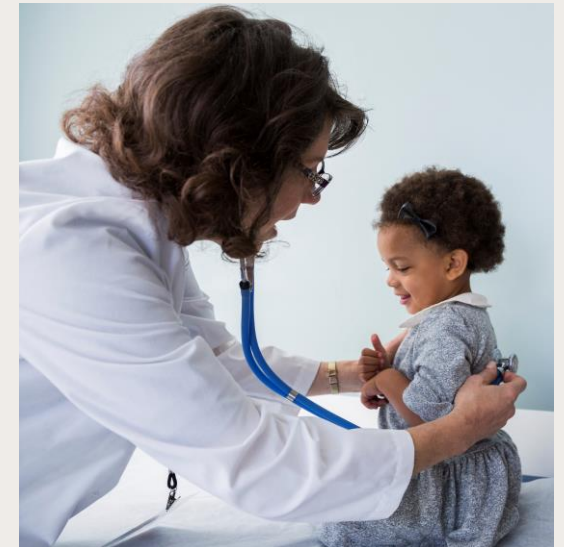
Covid-19 vs. alvorlige luftveisinfeksjoner

- Alvorlighetsgraden av covid-19 påvirker antall symptomer ved seks- og tolv-måneders oppfølging
- Pasienter som har gjennomgått covid-19 blir diagnostisert med lignende tilstander som pasienter som har gjennomgått andre alvorlige luftveisinfeksjoner
 - noen forskjeller som at nevrologiske symptomer er vanligere etter covid-19
- Ikke innlagte covid-19 pasienter rapporterer vedvarende symptomer seks til tolv måneder etter infeksjon hyppigere enn personer i kontrollgrupper uten påvist SARS-CoV-2



Senfølger hos barn

- ungdom og barn mindre påvirket enn eldre aldersgrupper
- Sammenlignet med kontroller uten covid-19 hadde barn med covid-19 mer langvarige symptomer, men de fleste symptomene så ut til å avta gradvis
- Etter 6-12 måneder var redusert lukte- og smakssans og redusert appetitt mer vanlig blant barn som hadde gjennomgått covid-19 sammenlignet med kontroller
- Resultatene for psykisk helse og funksjon var mindre entydige



Senfølger etter covid-19

Risikofaktorer (assosiasjon)

- Kvinner mer utsatt for senfølger enn menn, uavhengig av om de har vært innlagt eller ikke
- Alvorlighetsgraden av covid-19
- Flere symptomer ved diagnosetidspunktet
- Samsykelighet (diabetes, overvekt, mentale lidelser)

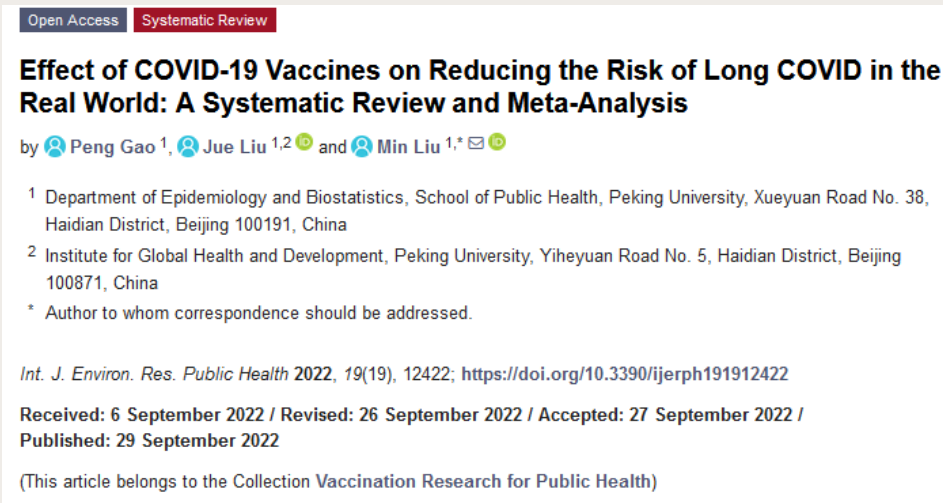
Fra nyere studier/oversikter

- Vaksinasjon ser ut til å beskytte (før og sannsynligvis etter)
- Lavere forekomst blant barn og unge
- Omikronsmitte ser ut til å gi lavere risiko for senfølger, også blant uvaksinerte

Vaksinasjon og senfølger etter covid-19

Forskningsomtale

- grunnvaksinerte hadde lavere risiko for å utvikle senfølger etter covid-19 sammenlignet med uvaksinerte
- vaksinasjon reduserte forekomst av senfølger blant dem som vaksinerte seg etter covid-19 sykdom
- den beskyttende effekten av vaksinasjon var muligens ganske lik blant dem over og under 60 år.
- Sammenlignet med uvaksinerte var de vaksinerte mindre utsatt for kognitiv dysfunksjon/symptomer, nyresykdom, muskelsmerter og søvnforstyrrelser.



Prosjekter og forskning om senfølger i FHI (et utvalg)

- Helsetjenestebruk

- Eksempel på publikasjon: Magnussdottir I, Lovik A, Unnarsdottir AB et al. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study
[https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667\(22\)00042-1/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanpub/article/PIIS2468-2667(22)00042-1/fulltext#%20)

- Using MoBa to understand the COVID-19 pandemic

- Eksempel på publikasjon: Caspersen, I.H., Magnus, P. & Trogstad, L. Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort. *Eur J Epidemiol* 37, 539–548 (2022). <https://doi.org/10.1007/s10654-022-00847-8>
- "Our results suggest that there are clusters of symptoms after COVID-19 due to different mechanisms and question whether it is meaningful to describe long COVID as one syndrome"

- NorFlu Coronavirus Survey

- <https://www.fhi.no/en/studies/norflu/om/norflu-coronavirus-survey/>

- COVIDMENT: Covid-19 cohorts on mental health across six nations

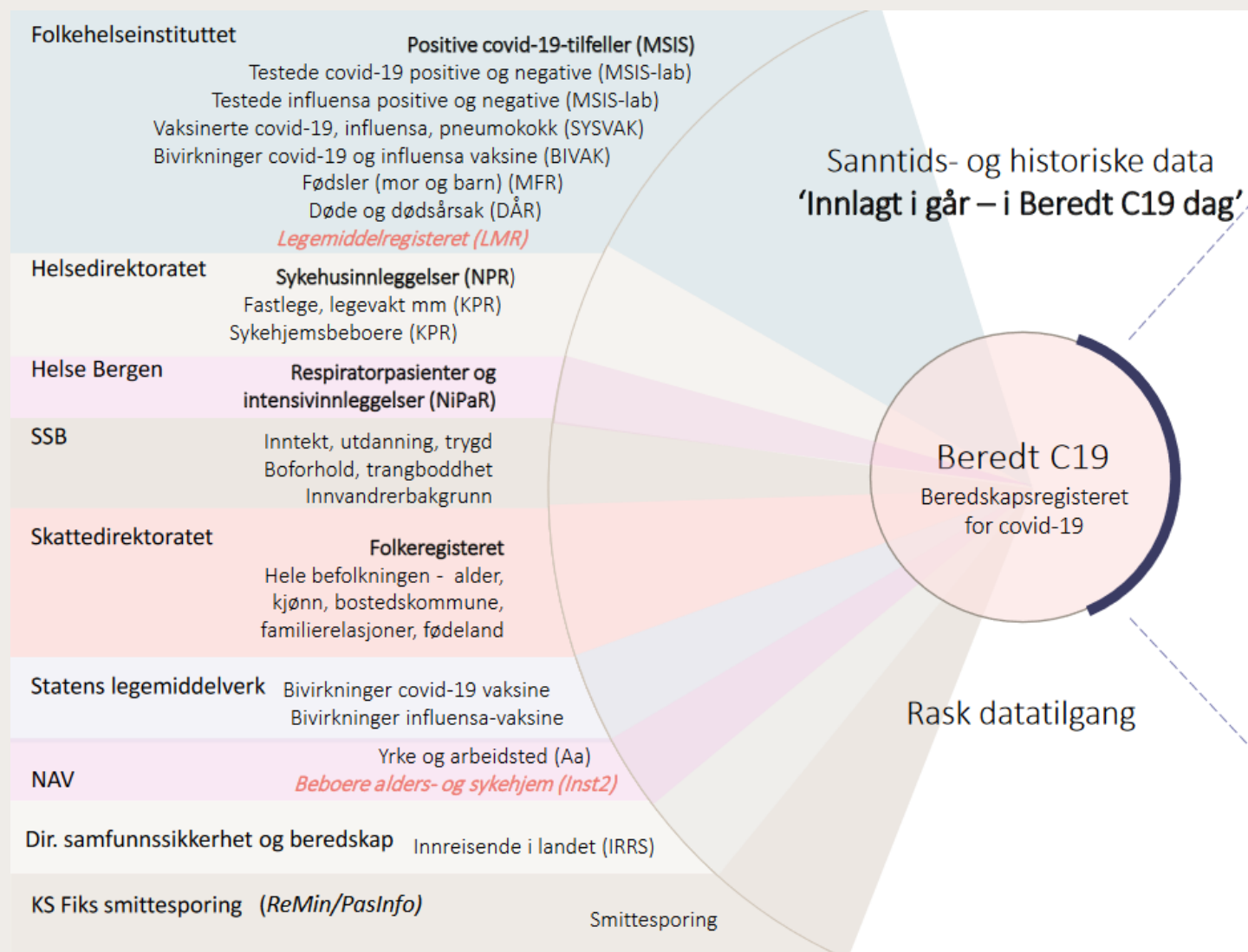
- Internasjonalt samarbeid, samt samarbeid med FHI; UiO; Modum Bad; OUS
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8690101/>

Forsking på fhi

Beredt C19

Formålet med Beredt C19 er å hurtig fremskaffe oversikt og kunnskap om hvordan pandemien og tiltakene som er iverksatt, påvirker befolkningens helse, bruk av helsetjenester og helserelaterte atferd

Helseberedskapsloven § 2-4
Midlertidig – opplysningene slettes når hendelsen er 'avklart og evaluert'



Funn fra Beredt-C19

Impacts of mild and severe COVID-19 on sick leave

JOURNAL ARTICLE

Impacts of mild and severe COVID-19 on sick leave

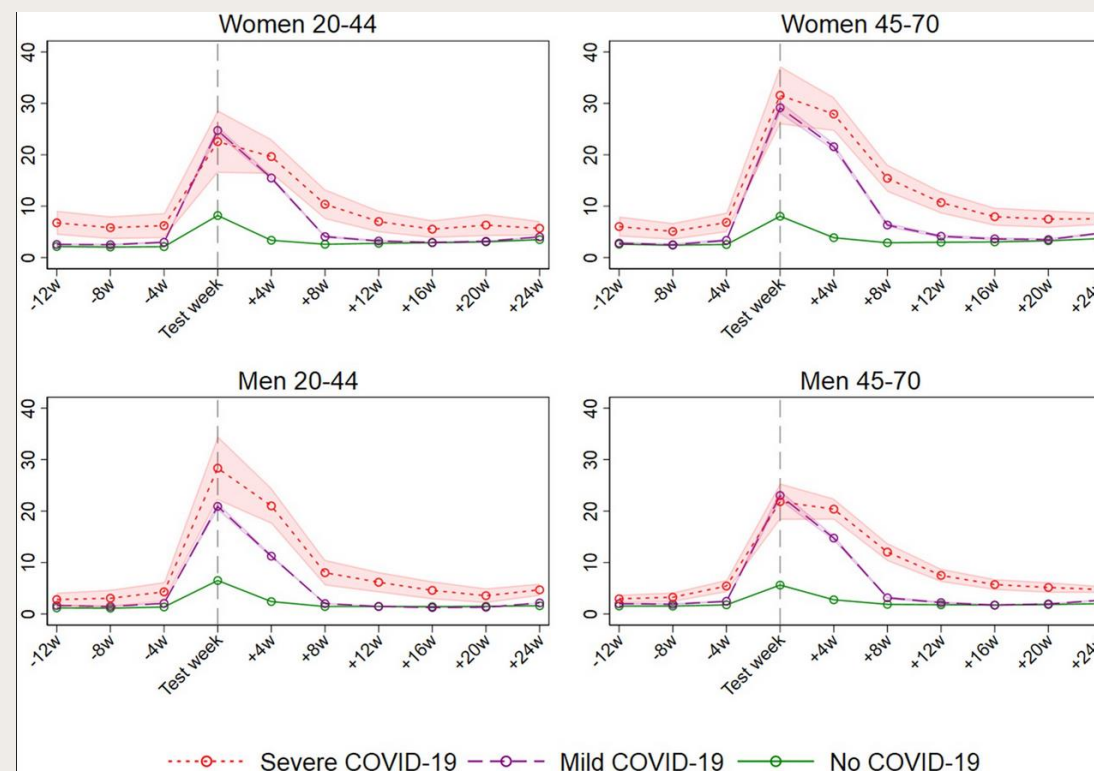


Katrine Skyrud ✉, Kjetil Telle, Karin Magnusson

International Journal of Epidemiology, Volume 50, Issue 5, October 2021, Pages

1745–1747, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab182>

Published: 30 August 2021 **Article history** ▼



Estimated rates of weekly received doctor-certified sick leave from 12 weeks before to 24 weeks after week of PCR test. Estimates adjusted for comorbidities, birth country and calendar month.

Funn fra Beredt-C19

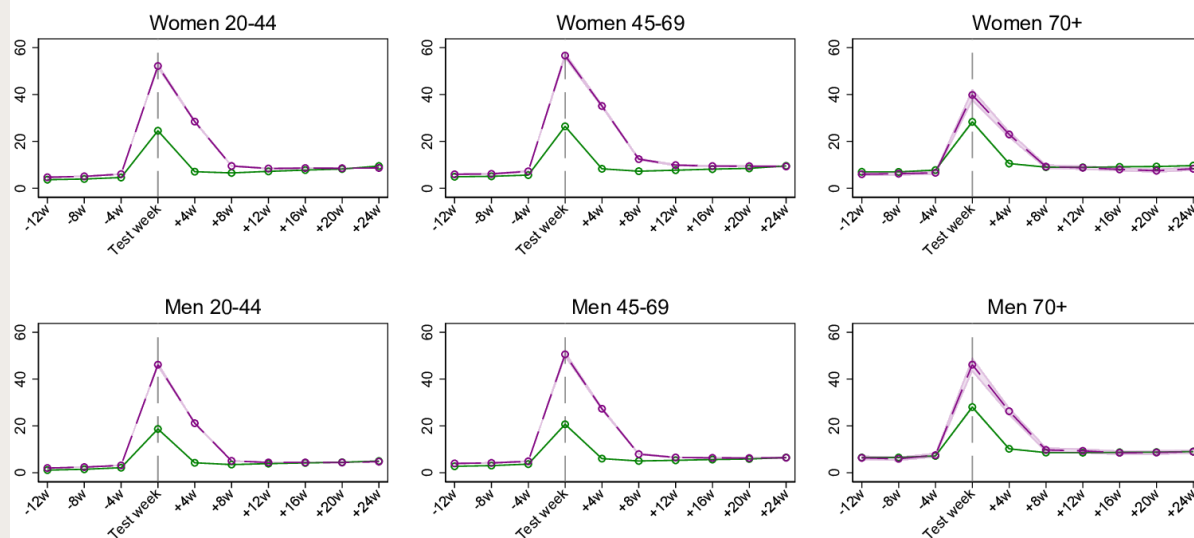
Impacts of mild COVID-19 on elevated use of primary and specialist health care services: A nationwide register study from Norway

Katrine Damgaard Skyrud , Kjersti Helene Hernæs, Kjetil Elias Telle, Karin Magnusson

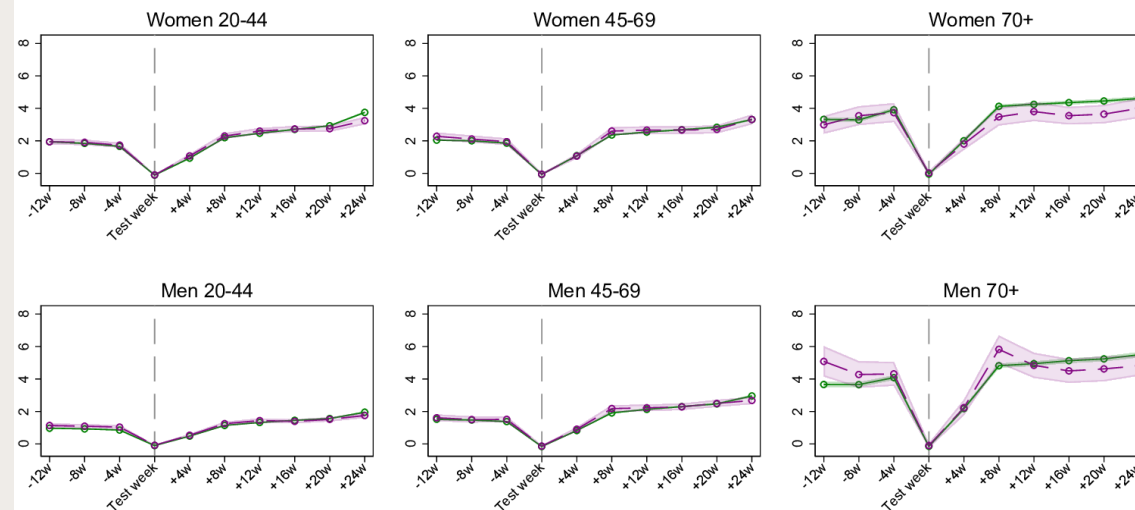
Published: October 8, 2021 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257926>

Impacts of mild COVID-19 on elevated use of primary and specialist health care services: A nationwide register study from Norway

Primary care



Specialist care



—○— Mild COVID-19 —○— No COVID-19

Estimated percent (95% CI) of persons using primary and specialist (inpatient and outpatient) care in a week, from 3 months before to 6 months after week of PCR test for SARS-CoV-2, for persons with mild COVID-19 and no COVID-19, by age groups.

Behandling og rehabilitering

- Indirekte kunnskap – lite direkte kunnskap om effekt av tiltak for å forebygge og behandle/rehabiliterer pasienter med senfølger etter covid-19
- Hdir har utarbeidet nasjonal veileder – skal nå oppdateres basert på erfaringer og ny kunnskap
- Råd til pasienter på helsenorge.no
- Flere behandlingsstudier på gang både i Norge og internasjonalt

Kunnskapshull

- Kunnskapen er i stor grad knyttet til studier gjennomført tidligere i pandemien, med uvaksinerte deltakere
- Vi har færre studier på risiko for senfølger etter omikronsmitte
- Studiene heterogene – vanskelig å gjøre metaanalyser – vanskelig å gi presise estimater på forekomst
- Effekten av senfølger av mild og moderat covid-19 på livskvalitet i den generelle befolkningen er fortsatt uklar ettersom livskvalitet i hovedsak er målt blant pasienter som har vært alvorlig syke
- Fordi så mange har vært smittet, vil også mange med mild sykdom ha langvarige plager – et folkehelseproblem
- Begrenset kunnskap om effekt på bruk av helsetjenester og sykefravær

Takk!

Spørsmål?

Jan Himmels
jahi@fhi.no