

Prevalenza e caratteristiche associate alla condizione post-COVID-19 tra gli adolescenti non ospedalizzati e i giovani adulti

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>

Dal 24 dicembre 2020, fino al 18 maggio 2021, sono stati reclutati individui consecutivi di età compresa tra 12 e 25 anni sottoposti a test SARS-CoV-2 in 2 laboratori microbiologici accreditati nel sud-est della Norvegia (Fürst Medical Laboratories e il Dipartimento di Microbiologia e Controllo delle Infezioni presso l'Akershus University Hospital). La variante B.1.1.7 (Alpha) di SARS-CoV-2 è stata dominante nell'area geografica durante la maggior parte del periodo di reclutamento. Gli individui con infezione da SARS-CoV-2 confermata in laboratorio (rilevata da tamponi del tratto respiratorio superiore seguiti da reazione a catena della trascrizione inversa-polimerasi [RT-PCR]) erano idonei all'arruolamento dopo aver completato la quarantena di 10 giorni (gruppo SARS-CoV-2-positivo). Gli individui che hanno circa la stessa distribuzione di sesso ed età dei casi infetti da SARS-CoV-2, ma con un test SARS-CoV-2 negativo sono stati reclutati come controlli (gruppo SARS-CoV-2-negativo). Alcuni individui nel gruppo SARS-CoV-2-negativo erano stati testati a causa di sintomi infettivi acuti, altri erano contatti stretti asintomatici. I criteri di esclusione al basale erano avere più di 28 giorni dall'insorgenza dei sintomi o del test SARS-CoV-2, ospedalizzazione a causa di COVID-19, gravidanza e avere prove sierologiche di una precedente infezione da COVID-19 (nel gruppo SARS-CoV-2-negativo). Inoltre, gli individui SARS-CoV-2-negativi con evidenza di infezione da SARS-CoV-2 al follow-up (COVID-19 acuto nel periodo di osservazione o presenza di anticorpi antinucleocapsidi al follow-up) sono stati esclusi dalle analisi di 6 mesi.

Programma di valutazione ed esame clinico

All'inclusione e al follow-up, i partecipanti hanno partecipato a un programma sperimentale di 1 giorno presso il nostro centro di studio presso l'ospedale universitario di Akershus, in Norvegia, comprendente un colloquio clinico e un esame fisico completo, la registrazione dei segni vitali, i test funzionali, il campionamento del sangue e il completamento di questionari (eMethods nel supplemento 1).

Test funzionali

La capacità vitale forzata e il volume espiratorio forzato in 1 secondo sono stati misurati mediante spirometria standard. Una registrazione dell'elettrocardiogramma supina di 5 minuti è stata utilizzata per calcolare gli indici di variabilità della frequenza cardiaca, compresa la potenza nell'intervallo ad alta frequenza (un marcatore di attività parasimpatica) e bassa frequenza (un marcatore di attività combinata simpatica e parasimpatica) (eMetodi nel supplemento 1). I test di funzione cognitiva includevano il test della durata delle cifre della memoria di lavoro e i test di apprendimento verbale, richiamo e riconoscimento.

Campionamenti di sangue e analisi di laboratorio

I campioni sono stati ottenuti mediante puntura venosa antecubitale. I marcatori immunitari testati nel plasma includevano proteina C-reattiva; fattore di crescita/differenziazione 15; complesso del complemento terminale; regolato all'attivazione delle cellule T espresse e secrete; proteina chemiotassica dei monociti; proteina inducibile dall'interferone; immunoglobuline G, M e A; interleuchine 1 β , 2, 4, 7,

Gli anticorpi contro la SARS-CoV-2 (dominio di legame antinucleocapside e antirecettore), così come il virus Epstein-Barr (EBV) sono stati analizzati nel siero per documentare l'infezione recente o precedente con questi agenti patogeni. La catena leggera del neurofilamento (NfL) e la proteina acida fibrillarica gliale sono stati analizzati nel siero, fornendo rispettivamente marcatori di danno assonale

cerebrale e attivazione astrocitica. Sono state effettuate analisi ematiche di routine di ematologia e biochimica (compresi D-dimero e i marcatori cardiaci troponina T e proormone N-terminale del peptide natriuretico cerebrale).

Questionari

Un questionario composito ha tracciato le comorbidità, la storia familiare della malattia, i farmaci attuali, le abitudini di fumo, l'abuso di sostanze, l'attività fisica, l'occupazione dei genitori e la storia del COVID-19. Le occupazioni dei genitori sono state utilizzate come indicatore dello status socioeconomico.

I sintomi clinici di affaticamento, malessere post-exerzionale, problemi di sonno, dolore, ansia, depressione e affetto negativo sono stati registrati utilizzando inventari convalidati. È stato incorporato un inventario dei sintomi specificamente progettato per la ricerca PIFS; i punteggi di somma sono stati calcolati per i sintomi cognitivi, respiratori e autonomici, rispettivamente.

I tratti psicologici del nevroticismo, della consapevolezza emotiva, delle tendenze preoccupanti e della vigilanza corporea sono stati tracciati da inventari convalidati, così come la qualità della vita e le variabili sociali solitudine ed eventi di vita significativi. Le informazioni sulla vaccinazione sono state ottenute attraverso il collegamento con il registro norvegese delle vaccinazioni.³⁰

Valutazione della caseness

L'applicazione della definizione di PCC dell'OMS e della definizione di caso per PIFS a 6 mesi è stata resa operativa e tutti i partecipanti sono stati classificati come casi o non casi secondo entrambe le definizioni. È stata fatta una distinzione tra una classificazione certa e incerta basata su una valutazione dettagliata di altre condizioni (ad esempio, comorbidità

medica o psichiatrica) che possono spiegare i sintomi. Questa valutazione è stata eseguita in modo indipendente da 2 ricercatori mascherati allo stato iniziale di SARS-CoV-2.

Ipotesi sui fattori di rischio

La letteratura scientifica sul PCC, così come sul PIFS, è stata esaminata per identificare potenziali fattori di rischio di base di casi di 6 mesi. Sono state identificate un totale di 78 variabili, raggruppate come: stato SARS-CoV-2 (positivo vs negativo), fattori di background e costituzionali (sesso, età, indice di massa corporea, etnia, disturbi cronici), caratteristiche del periodo di osservazione (vaccinazioni, durata dal basale al follow-up), test di funzionalità degli organi e biomarcatori, marcatori immunologici, marcatori Si è ipotizzato che lo stato di SARS-CoV-2 sia il principale fattore di rischio per il PCC, così come per il PIFS. I fattori di base e costituzionali e le caratteristiche del periodo osservazionale sono stati considerati potenziali fattori confondenti. Si presumeva che le restanti variabili fossero variabili medianti relative alla fisiopatologia del COVID-19 o variabili indipendenti.

Analisi statistiche

PCC e PIFS a 6 mesi sono stati definiti rispettivamente come esiti primari e secondari. Lo studio aveva un potere di circa l'80% per rilevare un rischio relativo (RR) di 1,5.

I dati di prevalenza sono riportati separatamente nei gruppi SARS-CoV-2-positivi e SARS-CoV-2-negativi e viene calcolata la differenza di rischio. Per le analisi dei fattori di rischio, le analisi bivariate tra le 2 variabili di esito e ciascun fattore di rischio ipotizzato sono state eseguite mediante modellazione lineare generalizzata utilizzando un approccio di Poisson modificato (log-link e variazioni di errore robuste). La riduzione della dimensionalità è stata eseguita mediante analisi delle componenti principali (PCA). Lo stato del SARS-CoV-2, i fattori di fondo e

costituzionali, le caratteristiche del periodo di osservazione e tutte le variabili rimanenti con un P non aggiustato $< 0,25$ sono stati inclusi in un modello multivariabile; le variabili sono state quindi rimosse e infine reinserite 1 per 1 a seconda della loro influenza sulla bontà generale dell'adattamento al fine di trovare il modello più parsimonioso

Come analisi di sensibilità, sono state eseguite procedure analitiche identiche su 2 diversi set di dati: 1 con imputazione di punti dati mancanti con valori medi o mediani e 1 con esclusione dei partecipanti con classificazione di caserità incerta, vaccinazione prima dell'iscrizione o meno di 5 giorni prima dell'appuntamento di follow-up, o evidenza di recente infezione da EBV. Un'ulteriore analisi di sensibilità del modello multivariabile finale è stata eseguita in cui gli individui del gruppo SARS-CoV-2-negativo con sintomi basali che suggeriscono un'infezione acuta sono stati rimossi insieme alle esclusioni sopra elencate. $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo nei test a 2 lati. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate in SPSS versione 28.0 (SPSS Inc).

Risultati

Un totale di 151 110 test RT-PCR di SARS-CoV-2 sono stati effettuati nella popolazione di fondo durante il periodo di reclutamento (Figura). Un totale di 5912 individui (3,9%) erano SARS-CoV-2-positivi, di cui 2251 (1136 maschi [50,5%]) sono stati invitati allo studio. Di questo gruppo sono stati arruolati 404 (età [SD], 18,1 [3,7] anni; 157 maschi [38,9%]) (Tabella 1; eTabella 1 nel Supplemento 1). Tra gli individui nel gruppo di controllo SARS-CoV-2-negativo, sono stati invitati un totale di 484 (330 maschi [68,2%]), mentre 105 sono stati arruolati (età medio [SD], 17,6 [3,3] anni; 37 maschi [35,2%]) e il loro stato negativo è stato confermato dall'assenza di anticorpi antinucleocapside al basale. Il campione invitato aveva una distribuzione del sesso e dell'età simile alla popolazione di fondo; tuttavia, all'interno del campione arruolato, il gruppo di età compresa tra 18 e 25 anni aveva un numero sproporzionatamente più alto

di partecipanti di sesso femminile (eTabella 2 in Supplemento 1). Il gruppo SARS-CoV-2-positivo aveva una percentuale maggiore di individui con etnia non europea rispetto al gruppo SARS-CoV-2-negativo; altrimenti, i 2 gruppi erano comparabili (Tabella 1).

Un totale di 22 individui (5,4%) nel gruppo SARS-CoV-2-positivo e 4 (3,8%) nel gruppo SARS-CoV-2-negativo sono stati persi per follow-up (Figura; eTabella 3 nel supplemento 1). Inoltre, 16 individui sono stati esclusi dal gruppo SARS-CoV-2-negativo al follow-up a causa dell'evidenza di infezione da SARS-CoV-2, lasciando 382 nel gruppo SARS-CoV-2-positivo e 85 nel gruppo SARS-CoV-2-negativo per la valutazione a 6 mesi (Figura). Il gruppo SARS-CoV-2-positivo aveva ricevuto meno dosi di immunizzazione nel periodo di osservazione; in caso contrario, i 2 gruppi sono rimasti comparabili (Tabella 1). I punti dati mancanti per le variabili indipendenti sono stati distribuiti in modo casuale e la mancanza mediana (IQR) per variabile era del 3,4% (3,3%-3,4%; intervallo, 0%-14,3%), mentre 160 individui (34,2%) avevano valori mancanti per almeno 1 variabile (eTable 4 nel supplemento 1). Inoltre, 3 individui nel gruppo SARS-CoV-2-positivo avevano i dati del questionario mancanti a 6 mesi, e quindi sono stati esclusi dalle analisi di prevalenza e regressione. Un totale di 10 individui (2,7%) nel gruppo SARS-CoV-2-positivo e 3 individui (3,6%) nel gruppo SARS-CoV-2-negativo avevano un modello sierologico che suggeriva una recente infezione da EBV prima dell'arruolamento o durante il periodo di osservazione (eTabelle 5 e 6 nel supplemento 1).

Al follow-up di 6 mesi, 184 dei 379 individui nel gruppo SARS-COV-2-positivo e 40 degli 85 individui nel gruppo SARS-CoV-2-negativo sono stati classificati come aventi PCC (eFigura 1, eTabella 7 nel Supplemento 1), corrispondenti rispettivamente a prevalenze puntuali quasi identiche del 48,5% (IC 95%, dal 43,6% al 53,6%) e Per PIFS, 53 individui nel gruppo SARS-CoV-2-positivo e 7 individui nel gruppo SARS-COV-2-negativo hanno soddisfatto i criteri (eFigura 2 nel Supplemento 1),

corrispondenti rispettivamente a una prevalenza puntuale del 14,0% (IC 95%, dal 10,8% al 17,9%) e all'8,2% (IC 95%, dal 3,8% al 16,3%), per una differenza di rischio. Per la maggior parte dei sintomi individuali, gli intervalli di confidenza della prevalenza si sovrapponevano tra i gruppi; tuttavia, alcune dimensioni della fatica e dei sintomi del naso-ro della gola erano più comuni nel gruppo SARS-CoV-2-positivo (e Tabella 12 nel Supplemento 1).

Lo stato di SARS-CoV-2 non è stato associato né a PCC né a PIFS a 6 mesi (Tabella 2). PCA dei sintomi clinici e dei tratti psicologici ha estratto 1 componente principale da ciascuno di questi 2 gruppi variabili (eTabelle da 13 a 15 nel supplemento 1). Questi componenti, che rappresentano la gravità dei sintomi e la disadattamento emotivo, sono stati fortemente associati sia a PCC che a PIFS nelle analisi di regressione bivariata (eTable 16 nel Supplement 1). Altri fattori di rischio notevoli al basale per entrambe le condizioni erano il sesso femminile, il basso livello di attività fisica auto-riferito prima dell'infezione, la solitudine e gli eventi di vita negativi durante l'anno precedente. La maggior parte dei marcatori biologici non era associata alle variabili di esito (eTabella 16 nel supplemento 1).

Nel modello multivariabile finale, la componente di gravità dei sintomi è rimasta il principale fattore di rischio, sia per PCC (RR, 1,41; IC 95%, da 1,27 a 1,56), sia per PIFS (RR, 3,37; IC 95%, da 2,72 a 4,20) (Tabella 2). Inoltre, la solitudine e i bassi livelli di attività fisica sono stati associati al PCC. La componente di gravità dei sintomi era correlata alla componente di disadattamento emotivo e al sesso femminile, spiegando perché queste ultime 2 variabili non erano associate all'esito nella modellazione multivariabile (eFigura 3 nel Supplemento 1). Le analisi di sensibilità hanno prodotto risultati comparabili per le stime di prevalenza, le analisi di regressione bivariata e la modellazione multivariabile (eTabelle da 8 a 11 e eTabelle da 17 a 21 nel supplemento 1).

Discussione

I principali risultati del presente studio sono stati: (1) la prevalenza di PCC 6 mesi dopo il COVID-19 acuto era di circa il 50%, ma era ugualmente alta in un gruppo di controllo di individui SARS-CoV-2-negativi comparabili; (2) il COVID-19 acuto non era un fattore di rischio indipendente per il PCC; (3) la gravità dei sintomi clinici al basale, indipendentemente dallo stato di SARS-

I dati sulla prevalenza dei sintomi sono coerenti con altri studi controllati su giovani dopo COVID-19 acuto che hanno riportato un elevato carico di sintomi, con solo sottili differenze tra gli individui che sono risultati positivi e negativi per SARS-CoV-2.^{3,26,31-33} Di conseguenza, un ampio studio basato sulla popolazione non ha trovato associazioni tra la maggior parte dei sintomi persistenti attribuiti al COVID-19 e le

Quindi, il COVID-19 acuto lieve di per sé non sembra essere il principale motore della maggior parte dei sintomi persistenti in questa fascia di età. Piuttosto, altri 2 fenomeni potrebbero influenzare questi risultati: in primo luogo, i sintomi associati al PCC sono comuni nella popolazione generale. Ad esempio, la prevalenza puntiforme della fatica è stata riportata tra il 34% e il 38% tra gli adolescenti britannici,³⁵ con tassi elevati simili per sintomi come dispnea e problemi di memoria.³⁶ In secondo luogo, diversi studi hanno documentato un aumento significativo del disagio mentale nella popolazione generale durante la pandemia,³⁷ che colpisce in particolare i giovani,^{38,39} che a sua volta può influenzare i. Questa possibilità dovrebbe essere considerata quando vengono attuate contromisure sociali contro focolai di infezione come i lockdown.

L'associazione della gravità dei sintomi al basale con la persistenza dei sintomi riecheggia i risultati precedenti di studi sia su PCC che PIFS,^{6,9,10,40,41} nonché studi generali sui sintomi clinici.³⁵ Di particolare rilevanza, Wessely et al⁴² hanno riferito che le infezioni acute comuni e lievi nella pratica generale non erano associate a PIFS, mentre la fatica. Nel presente studio, la gravità dei sintomi clinici al basale è stata associata al

semplice femminile e ai tratti psicologici. Queste associazioni potrebbero essere importanti per la comprensione dei sintomi persistenti in generale e meritano attenzione negli studi futuri.

A differenza dei precedenti rapporti su PCC e PIFS,^{10,11,19,43} nessun marcatore immunitario è stato associato alla persistenza dei sintomi nel presente studio. Questo può essere visto come una conseguenza logica dell'assenza di associazione tra gli esiti e lo stato SARS-CoV-2.

Concentrazioni inalterate di marcatori di lesioni del sistema nervoso centrale nel sangue nel gruppo PCC parlano contro la lesione neuronale in corso e l'attivazione astrocitica.

La prevalenza di PIFS nel presente studio era paragonabile alle osservazioni di studi di sequele dopo altre infezioni,^{8-10,44,45} e ha anche prodotto una tendenza non significativa verso una maggiore prevalenza nel gruppo SARS-CoV-2-positivo. Inoltre, alcune dimensioni della fatica (ad esempio, malessere post-esserzionale) erano più comuni nel gruppo SARS-CoV-2-positivo. Queste osservazioni suggeriscono che un'ulteriore analisi del fenomeno della fatica dopo il COVID-19 potrebbe essere utile.

Punti di forza e limiti

I punti di forza di questo studio includevano rigorose definizioni di casi e strumenti di valutazione, una valutazione completa dei fattori di rischio, un gruppo di controllo ben definito e un basso tasso di abbandono. Tuttavia, c'erano diverse limitazioni. Il basso numero di individui nel gruppo di controllo ha ridotto il potere statistico. Per l'analisi della sensibilità, abbiamo scelto di utilizzare un metodo grezzo di imputazione media e mediana, piuttosto che imputazione multipla. Data la scarsità della mancanza per variabile, riteniamo improbabile che un approccio di imputazione più complesso alteri sensibilmente il risultato. Per quanto riguarda la validità interna, una correzione per i sintomi pre-COVID-19 potrebbe diminuire la prevalenza stimata.⁴⁶ Una limitazione alla validità esterna, condivisa con studi simili in individui non ospedalizzati, è che il

nostro studio era incline al bias di auto-selezione. Non possiamo escludere che il nostro campione sia stato distorto rispetto a quelli che abbiamo descritto come fattori di stress indiretti, cioè che gli individui che hanno scelto di iscriversi al gruppo di controllo avevano più sintomi rispetto alla popolazione di fondo. Inoltre, non è chiaro fino a che punto i risultati del presente studio siano applicabili a quelli con COVID-19 acuto più grave, poiché i sintomi persistenti sembrano essere più comuni e sono stati trovati associati ad altri fattori di rischio nei pazienti ospedalizzati.⁴⁷⁻⁴⁹ Inoltre, il presente studio ha incluso solo giovani, con la grande maggioranza infettata dalla variante alfa di SARS-CoV-2, quindi la generalizza Data la potenziale importanza dei fattori esterni che influenzano la persistenza dei sintomi, gli studi in diversi contesti culturali potrebbero produrre risultati diversi. Infine, mentre il presente studio non ha mostrato alcuna associazione tra SARS-CoV-2 e la definizione di caso dell'OMS di PCC, SARS-CoV-2 può ancora essere un fattore di rischio per altre entità diagnostiche.

Conclusioni

La prevalenza di 6 mesi di PCC era simile negli individui infetti e non infetti, mettendo così in discussione l'utilità della definizione del caso dell'OMS. La gravità dei sintomi al basale era il principale fattore di rischio e correlata ai tratti della personalità. Anche la bassa attività fisica e la solitudine sono state associate al risultato. Questi risultati suggeriscono che i fattori spesso etichettati come psicosociali dovrebbero essere considerati fattori di rischio per i sintomi persistenti. Ciò non implica che il PCC sia "tutto nella mente" o che la condizione abbia un'eziologia psicologica omogenea. Piuttosto, potrebbero esserci fattori biologici, psicologici e sociali eterogenei impegnati a innescare e mantenere i sintomi dell'individuo.⁵⁰ Tuttavia, i risultati suggeriscono che gli interventi non farmacologici possono essere utili e dovrebbero essere studiati in studi futuri, in linea con le esperienze di PIFS a seguito di altre infezioni.⁵¹

Torna in alto

Informazioni sull'articolo

Accettato per la pubblicazione: 14 febbraio 2023.

Publicato: 30 marzo 2023. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2023.5763](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.5763)

Accesso aperto: questo è un articolo ad accesso aperto distribuito secondo i termini della [licenza CC-BY](#). © 2023 Selvakumar J et al. *JAMA Network Open*.

Autore corrispondente: Joel Selvakumar, MD, Dipartimento di Pediatria, Akershus University Hospital, N-1478 Lørenskog, Norvegia (joel@uio.no).

Contributi dell'autore: Il dottor Wyller ha avuto pieno accesso a tutti i dati dello studio e si assume la responsabilità dell'integrità dei dati e dell'accuratezza dell'analisi dei dati.

Concetto e design: Havdal, Mollnes, Zetterberg, Sandler, Lloyd, Wyller.

Acquisizione, analisi o interpretazione dei dati: Selvakumar, Havdal, Drevvatne, Brodwall, Lund Berven, Stiansen-Sonerud, Einvik, Leegaard, Tjade, Michelsen, Lund-Johansen, Holmøy, Zetterberg, Blennow, Sandler, Cvejic, Lloyd, Wy

Redazione del manoscritto: Selvakumar, Brodwall, Sandler, Wyller.

Revisione critica del manoscritto per importanti contenuti intellettuali:
Tutti gli autori.

Analisi statistica: Selvakumar, Lund-Johansen, Cvejic, Lloyd, Wyller.

Finanziamento ottenuto: Tjade, Zetterberg, Blennow, Wyller.

Supporto amministrativo, tecnico o materiale: Havdal, Brodwall, Lund Berven, Stiansen-Sonerud, Leegaard, Tjade, Michelsen, Zetterberg, Sandler.

Supervisione: Einvik, Tjade, Mollnes, Blennow, Wyller.

Divulgazioni sul conflitto di interessi: il dottor Einvik ha riferito di sovvenzioni da Boehringer Ingelheim e AstraZeneca al di fuori del lavoro presentato. Il dottor Michelsen ha riferito di detenere azioni di Pfizer al di fuori del lavoro presentato. Il dottor Zetterberg ha riportato le commissioni personali dal servizio nei comitati consultivi per Abbvie, Alector, ALZPath, Annexon, Apellis, Artery Therapeutics, AZTherapies, CogRx, Denali, Eisai, Nervgen, Novo Nordisk, Pinteon Therapeutics, Red Abbey Labs, reMYND, Passage Bio, Roche Il dottor Blennow ha riferito di aver lavorato come consulente e nei comitati consultivi per Acumen, ALZPath, BioArctic, Biogen, Eisai, Julius Clinical, Lilly, Novartis, Ono Pharma, Prothena, Roche Diagnostics e Siemens Healthineers; ha lavorato nei comitati di monitoraggio dei dati per Julius Clinical e Novartis; ha riferito di Non sono state segnalate altre rivelazioni.

Finanziamento/Sostegno: questo studio è stato sostenuto dal Consiglio norvegese della ricerca (sovvenzione n. 302079) e dalla Fondazione DAM (sovvenzione n. 2022/F0387180), e ha ricevuto supporto istituzionale dal Dipartimento di Pediatria e Medicina dell'Ante, dall'Ospedale Universitario di Akershus e dall'Istituto di Medicina Clinica dell'Università di Oslo. Il dottor Zetterberg è uno studioso di Wallenberg sostenuto da sovvenzioni del Consiglio svedese della ricerca (n. 2018-02532), del Consiglio europeo della ricerca (n. 681712 e 101053962), del sostegno statale svedese per la ricerca clinica (n. ALFGBG-71320), la Alzheimer Drug Discovery Foundation (n. 201809-2016862), l'AD Strategic Fund e l'Alzheimer's Association (Nos. ADSF-21-831376-C, ADSF-21-831381-C e ADSF-21-831377-C), la Fondazione Olav Thon, la Fondazione della famiglia Erling-Persson, Stiftelsen för Gamla Tjänarinnor, Hjärnfonden,

Svezia (n. FO2019-0228), il programma di ricerca e innovazione Horizon 2020 dell'Unione europea nell'ambito dell'accordo di sovvenzione Marie Skłodowska-Curie (n. 860197), il programma congiunto dell'Unione europea-ricerca sulle malattie neurodegenerative (n. JPND2021-00694), e l'Istituto di ricerca sulla demenza del Regno Unito presso l'UCL (n. UKDRI-1003). Il dottor Blennow è sostenuto dal Consiglio di ricerca svedese (n. 2017-00915), dalla Alzheimer Drug Discovery Foundation (n. RDAPB-201809-2016615), la Fondazione svedese per l'Alzheimer (No. AF-930351, AF-939721 e AF-968270), Hjärnfonden, Svezia (n. FO2017-0243 e ALZ2022-0006), lo stato svedese nell'ambito dell'accordo ALF tra il governo svedese e i consigli di contea (n. ALFGBG-715986 e ALFGBG-965240), il programma congiunto dell'Unione europea per le malattie neurodegenerative (n. JPND2019-466-236), gli Istituti Nazionali di Salute (sovvenzione n. 1R01AG068398-01), e l'Alzheimer's Association 2021 Zenith Award (n. ZEN-21-848495).

Ruolo del finanziatore/sponsor: i finanziatori non hanno avuto alcun ruolo nella progettazione e nella conduzione dello studio; raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati; preparazione, revisione o approvazione del manoscritto; e decisione di presentare il manoscritto per la pubblicazione.

Dichiarazione di condivisione dei dati: vedere il supplemento 2.

Contributi aggiuntivi: Ringraziamo Helene Mathiesen, Jeanette Dulstrud, Ann Cathrin Pettersen, BSc, Siri H. Sletner, BSc, Lene Andersen, BSc, Birute Stankuniene, MD, e Line Sletner, MD, PhD, presso il Dipartimento di Pediatria e Medicina dell'Aug, Akershus University Hospital, David Hui, MD, e l'Unità per il Supporto alla Ricerca presso il Dipartimento di Medicina Interna, Akershus University Hospital, per tutti i partecipanti allo studio. I contributori non sono stati compensati oltre i termini del loro impiego.

Riferimenti

1.
Soriano JB , Murthy S , Marshall JC , Relan P , Diaz JV ; Gruppo di lavoro sulla definizione del caso clinico dell'OMS sulla condizione post-COVID-19. Una definizione di caso clinico della condizione post-COVID-19 da un consenso Delphi. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102-e107.
[doi:10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
2.
Fainardi V , Meoli A , Chiopris G , et al. Lungo COVID nei bambini e negli adolescenti. *Vita (Basilea)*. 2022;12(2):285.
[doi:10.3390/life12020285](https://doi.org/10.3390/life12020285)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
3.
Behnood SA , Shafran R , Bennett SD , et al. Sintomi persistenti a seguito dell'infezione da SARS-CoV-2 tra bambini e giovani: una meta-analisi di studi controllati e non controllati. *J Infect*. 2022;84(2):158-170.
[doi:10.1016/j.jinf.2021.11.011](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.11.011)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
4.
Sandler CX , Wyller VBB , Moss-Morris R , et al. COVID lungo e sindrome da stanchezza post-infettiva: una recensione. *Open Forum Infect Dis*. 2021;8(10):ofab440. [doi:10.1093/ofid/ofab440](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab440)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
5.
Kedor C , Freitag H , Meyer-Arndt L , et al. Uno studio osservazionale prospettico sulla sindrome da stanchezza cronica post-COVID-19 in seguito alla prima ondata pandemica in Germania e sui biomarcatori associati alla gravità dei sintomi. *Nat Commun*. 2022;13(1):5104.
[doi:10.1038/s41467-022-32507-6](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32507-6)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
6.
Stephenson T , Shafran R , Ladhani SN . Lungo COVID nei bambini e negli adolescenti. *Curr Opin Infect Dis*. 2022;35(5):461-467.
[doi:10.1097/QCO.0000000000000854](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000854)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)
- 7.

Ceban F , Ling S , Lui LMW , et al. Affaticamento e deterioramento cognitivo nella sindrome post-COVID-19: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Comportamento cerebrale immunitario*. 2022;101:93-135. doi:10.1016/j.bbi.2021.12.020PubMedStudiioso di GoogleCrossref

8.

Hanevik K , Wensaas KA , Rortveit G , Eide GE , Mørch K , Langeland N . Sindrome dell'intestino irritabile e affaticamento cronico 6 anni dopo l'infezione da giardia: uno studio prospettico di coorte controllato. *Clin Infect Dis*. 2014;59(10):1394-1400.

doi:10.1093/cid/ciu629PubMedStudiioso di GoogleCrossref

9.

Hickie I , Davenport T , Wakefield D , et al; Dubbo Infection Outcomes Study Group. Sindromi da stanchezza post-infettiva e cronica precipitate da agenti patogeni virali e non virali: studio prospettico di coorte. *BMJ*. 2006;333(7568):575. doi:10.1136/bmj.38933.585764.

[AEPubMedStudiioso di GoogleCrossref](#)

10.

Pedersen M , Asprusten TT , Godang K , et al. Predittori di affaticamento cronico negli adolescenti sei mesi dopo l'infezione acuta da virus Epstein-Barr: uno studio prospettico di coorte. *Comportamento cerebrale immunitario*. 2019;75:94-100.

doi:10.1016/j.bbi.2018.09.023PubMedStudiioso di GoogleCrossref

11.

Michelen M , Manoharan L , Elkheir N , et al. Caratterizzare il lungo COVID: una revisione sistematica vivente. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e005427.

doi:10.1136/bmjgh-2021-005427PubMedStudiioso di GoogleCrossref

12.

Lam MHB , Wing YK , Yu MWM , et al. Contensità mentali e affaticamento cronico nei sopravvissuti alla sindrome respiratoria acuta grave: follow-up a lungo termine. *Arch Intern Med*. 2009;169(22):2142-2147.

doi:10.1001/archinternmed.2009.384

[ArticoloPubMedStudiioso di GoogleCrossref](#)

13.

Montoya JG , Holmes TH , Anderson JN , et al. Firma della citochina associata alla gravità della malattia nei pazienti con sindrome da stanchezza cronica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(34):E7150-E7158. doi:10.1073/[pnas.1710519114](https://doi.org/10.1073/pnas.1710519114)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)

14.

Kube T , Rozenkrantz L , Rief W , Barsky A . Comprendere i sintomi fisici persistenti: integrazione concettuale dei modelli di aspettativa psicologica e dei conti di elaborazione predittiva. *Clin Psychol Rev*. 2020;76:101829. doi:10.1016/[j.cpr.2020.101829](https://doi.org/10.1016/j.cpr.2020.101829)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)

15.

Puntmann VO , Martin S , Shchendrygina A , et al. Patologia cardiaca a lungo termine in individui con lieve malattia iniziale COVID-19. *Nat Med*. 2022;28:2217-2123. doi:10.1038/[s41591-022-02000-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-02000-0)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

16.

Fogarty H , Townsend L , Morrin H , et al; investigatori dello studio irlandese COVID-19 Vasculopathy Study (iCVS). Endotelopatia persistente nella patogenesi della sindrome COVID lunga. *J Thromb Haemost*. 2021;19(10):2546-2553. doi:10.1111/[jth.15490](https://doi.org/10.1111/jth.15490)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)

17.

Dennis A , Wamil M , Alberts J , et al; investigatori dello studio COVERSCAN. Compromissione multiorgano in individui a basso rischio con sindrome post-COVID-19: uno studio prospettico basato sulla comunità. *BMJ Open*. 2021;11(3):e048391. doi:10.1136/[bmjopen-2020-048391](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)

18.

Monje M , Iwasaki A . La neurobiologia del lungo COVID. *Neurone*. 2022;110(21):3484-3496. doi:10.1016/[j.neuron.2022.10.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006)[PubMed](#)[Studio di Google](#)[Crossref](#)

19.

Cervia C , Zurbuchen Y , Taeschler P , et al. La firma dell'immunoglobulina predice il rischio di sindrome COVID-19 post-acuta. *Nat Commun*. 2022;13(1):446. doi:10.1038/[s41467-021-27797-1](https://doi.org/10.1038/s41467-021-27797-1)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

20.

Bertran M , Pinto Pereira S , Nugawela MD , et al. Associazione tra genitori che presentano problemi continui da COVID-19 e adolescenti che segnalano un lungo COVID sei mesi dopo un test PCR SARS-CoV-2 positivo o negativo: studio prospettico di coorte nazionale in Inghilterra. *SSRN*. Preprint pubblicato il 14 agosto 2022. doi:10.2139/[ssrn.4192732](https://doi.org/10.2139/ssrn.4192732)[Google Scholar](#)

21.

Nugawela MD , Stephenson T , Shafran R , et al. Sviluppare un modello per prevedere i sintomi fisici compromettono nei bambini 3 mesi dopo un test PCR SARS-CoV-2: lo studio CLoCk. *medRxiv*. Preprint pubblicato il 5 aprile 2022. doi:10.1101/[2022.04.01.22273117](https://doi.org/10.1101/2022.04.01.22273117)[Google Scholar](#)

22.

Wang S , Quan L , Chavarro JE , et al. Associazioni di depressione, ansia, preoccupazione, stress percepito e solitudine prima dell'infezione con il rischio di condizioni post-COVID-19. *JAMA Psichiatria*. 2022;79(11):1081-1091. doi:10.1001/[jamapsychiatry.2022.2640](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640)
[ArticoloPubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

23.

da Silva Castanheira K , Sharp M , Otto AR . L'impatto delle preoccupazioni legate alla pandemia sul funzionamento cognitivo e sull'assunzione di rischi. *PLoS One*. 2021;16(11):e0260061. doi:10.1371/[journal.pone.0260061](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260061)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

24.

Frontera JA , Sabadia S , Yang D , et al; NYU Neurology COVID-19 Study Team. I fattori di stress della vita hanno un impatto significativo sugli esiti a lungo termine e sui sintomi post-acuti 12 mesi dopo il ricovero per COVID-19. *J Neurol Sci*. 2022;443:120487.

doi:10.1016/j.jns.2022.120487PubMedStudiioso di GoogleCrossref

25.

Fukuda K , Straus SE , Hickie I , Sharpe MC , Dobbins JG , Komaroff A ; Gruppo internazionale di studio sulla sindrome da stanchezza cronica. La sindrome da stanchezza cronica: un approccio completo alla sua definizione e al suo studio. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953-959.

doi:10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009PubMedStudiioso di GoogleCrossref

26.

Zimmermann P , Pittet LF , Curtis N . La sfida di studiare a lungo COVID: una recensione aggiornata. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):424-426.

doi:10.1097/INF.0000000000003502PubMedStudiioso di GoogleCrossref

27.

Raker EJ , Zacher M , Lowe SR . Lezioni dall'uragano Katrina per prevedere le conseguenze indirette sulla salute della pandemia di COVID-19. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(23):12595-12597.

doi:10.1073/pnas.2006706117PubMedStudiioso di GoogleCrossref

28.

Deuel JW , Lauria E , Lovey T , et al. Persistenza, prevalenza e polimorfismo delle sequele dopo il COVID-19 in giovani adulti non vaccinati delle forze armate svizzere: uno studio longitudinale di coorte (LoCoMo). *Lancet Infect Dis*. 2022;22(12):1694-1702. doi:10.1016/S1473-

3099(22)00449-2PubMedStudiioso di GoogleCrossref

29.

Lund Berven L , Selvakumar J , Havdal L , et al. Marcatori infiammatori, funzione polmonare e sintomi clinici nel COVID-19 acuto tra adolescenti e giovani adulti non ospedalizzati. *Immunol anteriore*. 2022;13:837288.

doi:10.3389/fimmu.2022.837288PubMedStudiioso di GoogleCrossref

30.

Trogstad L , Ung G , Hagerup-Jenssen M , Cappelen I , Haugen IL , Feiring B . Il registro di immunizzazione norvegese--SYSVAK. *Euro Surveill*. 2012;17(16):20147. doi:10.2807/ese.17.16.20147-enPubMedStudiioso di

doi:10.2807/ese.17.16.20147-enPubMedStudiioso di

[GoogleCrossref](#)

31.

Stephenson T , Pinto Pereira SM , Shafran R , et al; CLoCk Consortium. Salute fisica e mentale 3 mesi dopo l'infezione da SARS-CoV-2 (long COVID) tra gli adolescenti in Inghilterra (CLoCk): uno studio nazionale di coorte abbinato. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):230-239. doi:10.1016/[S2352-4642\(22\)00022-0PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

32.

Kikkenborg Berg S , Dam Nielsen S , Nygaard U , et al. Sintomi COVID lunghi negli adolescenti SARS-CoV-2-positivi e controlli abbinati (LongCOVIDKidsDK): uno studio trasversale nazionale. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(4):240-248. doi:10.1016/[S2352-4642\(22\)00004-9PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

33.

Blankenburg J , Wekenborg MK , Reichert J , et al. Confronto dei risultati di salute mentale negli adolescenti sieropositivi e sieronegativi durante la pandemia di COVID19. *Sci Rep*. 2022;12(1):2246. doi:10.1038/[s41598-022-06166-yPubMedStudio di GoogleCrossref](#)

34.

Matta J , Wiernik E , Robineau O , et al; Santé, Pratiques, Relations et Inégalités Sociales en Population Générale Pendant la Crise COVID-19–Sérologie (SAPRIS-SERO) Study Group. Associazione dei risultati dell'infezione da COVID-19 auto-riferita e dei test sierologici SARS-CoV-2 con sintomi fisici persistenti tra gli adulti francesi durante la pandemia di COVID-19. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):19-25.

doi:10.1001/[jamainternmed.2021.6454](#)

[ArticoloPubMedStudio di GoogleCrossref](#)

35.

Rimes KA , Goodman R , Hotopf M , Wessely S , Meltzer H , Chalder T . Incidenza, prognosi e fattori di rischio per la fatica e la sindrome da stanchezza cronica negli adolescenti: uno studio prospettico comunitario. *Pediatrics*. 2007;119(3):e603-e609. doi:10.1542/[peds.2006-](#)

[2231PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

36.

Krogstad H , Loge JH , Grotmol KS , et al. Sintomi nella popolazione adulta norvegese generale: prevalenza e fattori associati. *BMC Sanità pubblica*. 2020;20(1):988. doi:10.1186/[s12889-020-09109-2PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

37.

Pierce M , Hope H , Ford T , et al. Salute mentale prima e durante la pandemia di COVID-19: un'indagine longitudinale del campione di probabilità sulla popolazione del Regno Unito. *Psichiatria Lancet*. 2020;7(10):883-892. doi:10.1016/[S2215-0366\(20\)30308-4PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

38.

Newlove-Delgado T , McManus S , Sadler K , et al; Gruppo Salute mentale dei bambini e dei giovani. Salute mentale dei bambini in Inghilterra prima e durante il lockdown COVID-19. *Psichiatria Lancet*. 2021;8(5):353-354. doi:10.1016/[S2215-0366\(20\)30570-8PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

39.

Creswell C , Shum A , Pearcey S , Skripkauskaitė S , Patalay P , Waite P . La salute mentale dei giovani durante la pandemia di COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021;5(8):535-537. doi:10.1016/[S2352-4642\(21\)00177-2PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

40.

Sudre CH , Murray B , Varsavsky T , et al. Attributi e predittori del COVID lungo. *Nat Med*. 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/[s41591-021-01292-yPubMedStudio di GoogleCrossref](#)

41.

Peghin M , Palese A , Venturini M , et al. Sintomi post-COVID-19 6 mesi dopo l'infezione acuta tra i pazienti ospedalizzati e non ospedalizzati. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(10):1507-1513. doi:10.1016/[j.cmi.2021.05.033PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

42.

Wessely S , Chalder T , Hirsch S , Pawlikowska T , Wallace P , Wright DJ .
Stantica post-infettiva: studio prospettico di coorte nelle cure primarie.
Lancetta. 1995;345(8961):1333-1338. doi:10.1016/[S0140-6736\(95\)92537-6PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

43.

Blomberg B , Mohn KGI , Brokstad KA , et al; Gruppo di ricerca sul COVID-19 di Bergen. COVID lungo in una coorte prospettica di pazienti isolati a casa. *Nat Med*. 2021;27(9):1607-1613. doi:10.1038/[s41591-021-01433-3PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

44.

Buchwald DS , Rea TD , Katon WJ , Russo JE , Ashley RL . Mononucleosi infettiva acuta: caratteristiche dei pazienti che riferiscono di fallimento del recupero. *Am J Med*. 2000;109(7):531-537. doi:10.1016/[S0002-9343\(00\)00560-XPubMedStudio di GoogleCrossref](#)

45.

Seet RCS , Quek AML , Lim ECH . Sindrome da stanchezza post-infettiva nell'infezione da dengue. *J Clin Virol*. 2007;38(1):1-6.
doi:10.1016/[j.jcv.2006.10.011PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

46.

Ballering AV , van Zon SKR , Olde Hartman TC , Rosmalen JGM ; Lifelines Corona Research Initiative. Persistenza dei sintomi somatici dopo il COVID-19 nei Paesi Bassi: uno studio di coorte osservazionale. *Lancetta*. 2022;400(10350):452-461. doi:10.1016/[S0140-6736\(22\)01214-4PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

47.

Huang C , Huang L , Wang Y , et al. Conseguenze a 6 mesi del COVID-19 nei pazienti dimessi dall'ospedale: uno studio di coorte. *Lancetta*. 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/[S0140-6736\(20\)32656-8PubMedStudio di GoogleCrossref](#)

48.

Ayoubkhani D , Bermingham C , Pouwels KB , et al. Traiettorie di lunghi sintomi di covid dopo la vaccinazione COVID-19: studio di coorte basato

sulla comunità. *BMJ*. 2022;377:e069676. doi:10.1136/[bmj-2021-069676](https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069676)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

49.

Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al; PHOSP-COVID Collaborative Group. Impatti sulla salute fisica, cognitiva e mentale del COVID-19 dopo il ricovero (PHOSP-COVID): uno studio di coorte prospettico multicentrico nel Regno Unito. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275-1287.

doi:10.1016/[S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

50. Saunders C , Sperling S , Bendstrup E . È necessario un nuovo paradigma per spiegare il lungo COVID. *Lancet Respir Med*. 2023;11(2):e12-e13.

doi:10.1016/[S2213-2600\(22\)00501-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00501-X)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

51. Keijmel SP , Delsing CE , Bleijenberg G , et al. Efficacia del trattamento a lungo termine con doxiciclina e della terapia cognitivo-comportamentale sulla gravità della fatica nei pazienti con sindrome da fatica da febbre Q (Qure Study): uno studio controllato randomizzato. *Clin Infect Dis*.

2017;64(8):998-1005. doi:10.1093/[cid/cix013](https://doi.org/10.1093/cid/cix013)[PubMed](#)[Studio di GoogleCrossref](#)

Pdf by:
<https://www.pro-memoria.info>