

Raccomandazioni per l'accertamento di medicina assicurativa in Svizzera per la condizione post-COVID-19 (versione 01)

Stato provvisorio 17 marzo 2022

Le seguenti raccomandazioni, proposte in fase di consultazione, sono state presentate in data 17.3.2022 in occasione del congresso annuale della SIM¹. Saranno accettati riscontri orali e per iscritto fino al 14 aprile 2022, dopodiché sarà pubblicata la versione finale. Le revisioni saranno effettuate secondo lo stato attuale delle conoscenze mediche nel campo della diagnostica e della terapia.

Le raccomandazioni sono state elaborate da:

Infettivologia: *Prof. Dr. med. Manuel Battegay, Dr. med. Aurélien Martinez*; Medicina interna, Medicina assicurativa: *Dr. med. Gregor Risi, lic. iur. Yvonne Bollag*; Public Health/Epidemiologia: *Prof. Dr. med. Milo Puhan & Dr. Tala Ballouz*; Scienze della riabilitazione: *Dr. Maurizio Trippolini*; Neurologia: *PD Dr. med. et phil. David Winkler*; Pneumologia: *PD Dr. med. Katrin Hostettler Haack*; Psichiatria: *Prof. Dr. med. Ralph Mager*; Reumatologia: *Prof. Dr. med. Diego Kyburz*; ORL: *Prof. Dr. med. Antje Welge-Lüssen*; Neuropsicologia: *Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Pasquale Calabrese*.

1. Preambolo

A fine febbraio 2022 la pandemia da SARS-Covid 19 aveva causato oltre 420 milioni di casi di malattia registrati in tutto il mondo, con 2,8 milioni di casi ufficialmente registrati in Svizzera e almeno il doppio di soggetti infettati, come evidenziato dagli studi di sieroprevalenza di Corona Immunitas². Le ricadute della pandemia a livello epidemiologico e sociale sono state e sono tuttora pesanti. A partire da e sulla base di un dialogo su basi solide tra scienziati, responsabili delle decisioni e collettività, tutti gli sforzi in campo medico sono tesi a garantire la migliore protezione possibile del singolo individuo insieme a trattamento, riabilitazione e reintegrazione. Oltre al decorso acuto della malattia, la comunità medica si trova a gestire, in una parte dei pazienti, disturbi che tendono a persistere a lungo, anche noti tra la collettività come «long COVID». Le assicurazioni e di conseguenza anche i tribunali sono chiamati a decidere in merito a richieste di prestazioni. È compito della medicina assicurativa indicare su quali basi procedere.

Questo documento programmatico, redatto da una commissione *ad hoc* formata da esperti di varie discipline su incarico della SIM, intende fornire un contributo all'armonizzazione di un approccio comune al fine di elaborare una base decisionale il più possibile obiettiva per le richieste di indennità che giungeranno nell'immediato futuro. Pertanto, sulla base dei dati a oggi disponibili, vengono raccolte evidenze da cui trarre raccomandazioni per la pratica della medicina assicurativa.

Di seguito sono indicati gli **obiettivi** sovraordinati che vengono perseguiti:

Obiettivi

1. Creare una comprensione della malattia presso gli *stakeholder* nel campo della medicina assicurativa quali datori di lavoro, assicuratori, tribunali, soggetti interessati e periti rispetto alle possibili cause della malattia, all'incidenza, alla sintomatologia e al tempo di convalescenza per quanto concerne la condizione post-COVID-19.
2. Sviluppare e armonizzare uno strumento di screening per l'accertamento/accompagnamento basato sulle esigenze con l'obiettivo di ottimizzare il coordinamento dei percorsi di trattamento e riabilitazione e delle misure di reintegrazione.
3. Elaborare raccomandazioni per un'*unité de doctrine* e quindi una convergenza a livello giuridico nella valutazione dell'impatto di una condizione post-COVID-19 sulla capacità lavorativa.

¹ SIM Swiss Insurance Medicine, società capogruppo per il perfezionamento in materia di perizie in Svizzera

² <https://www.corona-immunitas.ch/programm/resultate/>

La raccomandazione è incentrata sull'accertamento dell'impatto della condizione post-COVID-19 sulla capacità di lavorare e sulla capacità di formazione professionale, e affronta solo marginalmente gli interventi nell'ambito della riabilitazione clinica medica.

2. Terminologia, definizione

La COVID-19 è una malattia infettiva acuta. A determinare il decorso a lungo termine della malattia sono le complicazioni secondarie, che comprendono un ampio spettro di manifestazioni note come, ad esempio, «long COVID» o «sindrome post-COVID acuto» o «sindrome post-COVID».

Mentre i sintomi che si manifestano immediatamente con l'infezione e durano fino a 4 settimane sono definiti «infezione acuta da COVID» e quelli che persistono oltre questo periodo o si presentano o protraggono dopo l'infezione con durata superiore a 4 settimane vengono definiti «long COVID», il 6 ottobre 2021 l'OMS ha pubblicato una **definizione univoca** fornendo anche una **denominazione** per i sintomi che persistono oltre questo periodo³.

Definizione

Una condizione post-COVID-19 si osserva in soggetti che presentano nell'anamnesi⁴ un'infezione da SARS-CoV-2, sospetta o confermata, generalmente tre mesi dopo l'insorgenza della malattia COVID-19 e con sintomi che persistono per almeno due mesi e non possono essere spiegati con altra diagnosi. I sintomi comuni includono stanchezza, respiro corto, disfunzioni cognitive, ma anche altre manifestazioni che in generale si ripercuotono sulla vita quotidiana. I sintomi possono essere di nuova insorgenza dopo l'iniziale guarigione da una malattia COVID-19 acuta o possono protrarsi nel tempo dopo la malattia iniziale. Possono mostrare fluttuazioni o ripresentarsi nel corso del tempo.

Ai fini della diagnosi non occorre un numero minimo di sintomi. Per i bambini può essere necessario un iter diagnostico separato.

Elenco completo dei sintomi riportato in allegato

Ai fini dell'applicazione di una terminologia unitaria nella medicina assicurativa, raccomandiamo l'uso di «condizione post-COVID-19», definizione e termine coniato dall'OMS, in presenza di una sintomatologia che tende a persistere per più di 12 settimane dall'infezione manifesta.

3. Frequenza e sintomatologia, patogenesi

3.1. Frequenza e sintomatologia

Le ipotesi sulla frequenza della condizione post-COVID-19 variano da studio a studio. La stima della frequenza dipende fortemente dalla selezione delle popolazioni di studio, dal contesto e dalla modalità di registrazione dei sintomi e delle condizioni di salute. Le percentuali oscillano dal 2,3% in soggetti non ospedalizzati all'80% in soggetti ospedalizzati dopo un periodo di osservazione di 12 settimane (Blomberg, Mohn et al. 2021, Davis, Assaf et al. 2021, Havervall, Rosell et al. 2021, Huang, Huang et al. 2021, Logue, Franko et al. 2021, Menges, Ballouz et al. 2021, Nehme, Braillard et al. 2021, Sudre, Murray et al. 2021). La prevalenza dei sintomi, ovvero la persistenza dei disturbi, è maggiore nei casi con decorso acuto grave. I sintomi possono però persistere anche nei casi di malattia con decorso acuto moderato o lieve. Poiché la seconda situazione è molto più frequente, ne consegue che in termini assoluti il numero di soggetti con condizione

³ WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf

⁴ La definizione dell'OMS tiene conto del fatto che nel contesto globale non è garantita un'accessibilità capillare ai test. Per la Svizzera, nel contesto relativo alla medicina assicurativa, il metodo della plausibilità prevede che venga dimostrato con una probabilità preponderante che il soggetto ha contratto un'infezione da COVID-19.

post-COVID-19 con decorso lieve è molto più alto rispetto a quello dei soggetti che presentano un decorso acuto grave.

Se nel tempo si assiste a una riduzione progressiva della sintomatologia, nei pazienti colpiti da malattia acuta grave i tempi di recupero sono più lunghi (Evans 2021, Huang, Huang et al. 2021).

I dati dello studio di coorte basato sulla popolazione del Canton Zurigo⁵ condotto su più di 1500 persone che avevano contratto l'infezione da SARS-CoV-2 evidenziano che a distanza di sei mesi 1 persona su 4 non si era ripresa, con due terzi (cioè 16 su 100) delle persone che non si erano riprese completamente neppure dopo un anno.

I dati sulla ricaduta della condizione post-COVID-19 sulla capacità lavorativa sono ancora incompleti e, a causa dei sistemi sociali in parte molto diversi tra i vari Paesi, difficilmente comparabili o comparabili solo con riserva. Vi sono tuttavia indicazioni che per una percentuale considerevole di persone il rientro al lavoro entro qualche mese non è affatto possibile o lo è solo in parte⁶.

Per la Svizzera, l'AI gestisce un registro delle richieste di prestazioni che, stando agli atti, sono correlate alla malattia COVID-19. Nel 2021 i casi erano 1775, pari al 2,27% delle nuove richieste di prestazioni AI. Anche gli assicuratori di indennità giornaliera in caso di malattia indicano cifre simili per decorsi a lungo termine oltre i 12 mesi⁷. Queste cifre risultano pertanto significativamente inferiori a quelle riportate negli attuali studi scientifici, che più spesso evidenziano una persistenza più duratura dei disturbi. Resta poi da chiarire se la differenza, ad esempio, sia riconducibile a un minor impatto della sintomatologia o se, nonostante la persistenza dei disturbi, i soggetti si sforzino comunque di tornare al lavoro senza rivolgersi già all'ambito della medicina assicurativa. Nella coorte SARS-CoV-2 del Canton Zurigo, le persone colpite da post-COVID-19 hanno riferito una capacità lavorativa (valutata mediante *Work Ability Scale* – WAS) a 12 mesi inferiore a quella di coloro che si erano ripresi. Inoltre, i risultati mostrano che il punteggio WAS diminuisce con l'aumentare della gravità della condizione post-COVID-19. Benché ciò evidenzi l'impatto della post-COVID-19 sulla capacità lavorativa, sono necessarie analisi più approfondite per comprendere meglio queste differenze e controllare le variabili confondenti.

Secondo un'indagine tuttora in corso tra i membri dell'associazione di pazienti Long Covid Svizzera⁸, con circa 200 risposte pervenute, a inizio 2022 circa il 60% di coloro che hanno risposto percepisce prestazioni da un assicuratore di indennità giornaliera e circa il 60% ha anche fatto richiesta di AI.

3.2. Patogenesi della condizione post-COVID-19

Un'infezione da virus SARS-CoV-2 scatena una risposta immunologica e, in associazione a essa, una malattia multisistemica che può colpire numerose funzioni d'organo tra cui il cervello (Douaud, Lee et al. 2022). L'ampio spettro di sintomi è riconducibile al fatto che la replicazione virale dipende dalla risposta del sistema immunitario dell'ospite e dalle caratteristiche delle diverse varianti di SARS-CoV-2 e che si rileva una certa affinità tissutale soprattutto per i tipi di cellule del tratto respiratorio superiore e inferiore e di altri tessuti, quali intestino, sistema nervoso centrale, fegato, reni, cuore e vasi sanguigni. L'entità della risposta immunitaria nella persona infettata dipende da vari fattori quali età, sesso, patologie pregresse, ma anche dalla variante del virus, e determina il decorso e la gravità della malattia, per cui sono possibili anche reinfezioni di diversa gravità dopo l'infezione iniziale. Ne consegue un'ampia varietà di sintomi anche nella condizione post-COVID-19.

A prescindere dai danni d'organo chiaramente attribuibili alla condizione post-COVID-19, la sua patogenesi non è stata quindi ancora completamente chiarita ed è multifattoriale. I meccanismi presi in esame sono i danni tissutali a lungo termine indotti dal virus (ad es. a carico delle vie aeree, del cervello, del cuore e dei vasi sanguigni), una replicazione virale protratta nel tempo o la persistenza di componenti virali, l'infiammazione cronica (iper-/autoinfiammazione) e i fenomeni autoimmuni.

⁵ Studio di coorte su SARS-COV-2 del Canton Zurigo: <https://doi.org/10.1186/ISRCTN14990068>

⁶ <https://www.hse.gov.uk/coronavirus/assets/docs/return-to-work-after-long-covid.pdf>

⁷ Indagine *ad hoc* presso tre grandi assicuratori di indennità giornaliera

⁸ <https://www.longcovidch.info/>

4. Raccomandazione di base per la medicina assicurativa

4.1. Procedura e strutturazione

Per contribuire ad accrescere le conoscenze e ad armonizzare, nel settore della medicina assicurativa, la gestione degli effetti della condizione post-COVID-19 sulla capacità lavorativa, raccomandiamo un approccio armonizzato in due fasi:

Approccio in due fasi:

1. Somministrazione del questionario di screening «EPOCA» a soggetti potenzialmente colpiti dalla condizione post-COVID-19 ai fini di una rilevazione unitaria a livello nazionale
2. Applicazione di un algoritmo unitario ai fini della perizia medico-assicurativa

A questo riguardo appare inoltre utile una strutturazione che consenta di distinguere tra disturbi acuti, ovvero quelli direttamente associati all'infezione contratta, e disturbi indiretti, cioè i danni d'organo provocati dall'infezione nonché le risultanti complicazioni. Da ultimo, vanno considerate anche le esacerbazioni di patologie preesistenti indotte dalla COVID-19. In ogni caso è imprescindibile un'attenta diagnosi differenziale per escludere cause di malattia diverse dalla COVID-19. A rappresentare la sfida maggiore per la perizia medico-assicurativa in termini di diagnosi differenziale e di valutazione delle limitazioni funzionali sono i casi con sintomi neurocognitivi e sintomatologia generale di affaticamento. Spesso, nella discussione sulla «long COVID» si considera solo questo gruppo, tuttavia, la varietà dei sintomi e le sequele con potenziale di durata notevole per tutti i danni d'organo successivi a una COVID-19 giustificano un'estensione del significato coerentemente con la definizione dell'OMS.

4.2. Conferma di diagnosi di un'infezione da COVID-19

La diagnosi di condizione post-COVID-19 presuppone *in primis* una conferma che il soggetto abbia contratto l'infezione da COVID-19. Dal momento che non sempre⁹ è disponibile una conferma di malattia acuta basata su un test positivo, occorre eseguire un test sierologico (per la rilevazione di anticorpi contro la proteina spike e la proteina nucleocapside). Con i vaccini attuali, gli anticorpi contro la nucleoproteina sono presenti solo dopo un'infezione naturale. Tuttavia, il livello di questi anticorpi anti-nucleocapside diminuisce in modo relativamente rapido al punto dopo più di tre mesi l'infezione non può più essere dimostrata in maniera affidabile. A causa della possibilità di «reazioni crociate» dopo le vaccinazioni, se il test sierologico anti-spike risulta positivo occorre raccogliere anche un'anamnesi clinica corrispondente (malattia acuta con sintomi corrispondenti durante il periodo pandemico). Considerato che le reazioni crociate con altri antigeni sono estremamente rare e trascurabili, una reazione anticorpale alla proteina spike dimostra che il soggetto ha contratto l'infezione e/o si è sottoposto a vaccinazione. Tuttavia, circa il 10% dei pazienti (di entrambi i sessi) non sviluppa mai anticorpi misurabili contro le proteine di SARS-CoV-2 o li perde con il passare del tempo rispetto alla malattia acuta. Questo è però un problema diagnostico che riguarda quasi esclusivamente la COVID-19 in forma lieve. Pertanto, per la conferma della diagnosi, nella medicina assicurativa si raccomanda di procedere come indicato di seguito.

Infezione da COVID-19 da certa a molto probabile

Sulla base di test confermati in laboratorio durante la fase acuta:

- test PCR positivo documentato* durante la malattia acuta *oppure*
- test antigenico positivo documentato* durante la malattia acuta *oppure*
- malattia acuta in anamnesi con test PCR o test antigenico positivo documentato di contatto stretto nei 14 giorni precedenti l'inizio della malattia.

Sulla base di test sierologici dopo la fase acuta:

- in soggetti vaccinati: anticorpi positivi contro la proteina nucleocapside di SARS-CoV-2 (con malattia acuta in anamnesi) *oppure*

⁹ Situazione dei test soprattutto all'inizio della pandemia; comportamento di test per gruppi di popolazione

- in soggetti non vaccinati: anticorpi positivi contro la proteina spike di SARS-CoV-2 e la proteina nucleocapside di SARS-CoV-2 (con malattia acuta in anamnesi)

Malattia da COVID-19 da escludere o molto improbabile

È la situazione in cui si ha un test PCR negativo documentato in presenza di malattia acuta e un test sierologico corrente negativo, come pure un'insorgenza di malattia che risale a prima dell'inizio della pandemia da COVID-19, quindi prima di gennaio/febbraio 2020.

Se non sono disponibili conferme con test di laboratorio e un test sierologico negativo, solo in casi eccezionali, dato un quadro clinico chiaro e l'esclusione di altre cause di malattia mediante DD molto accurata, si può presumere con preponderante probabilità che il paziente abbia contratto la COVID-19.

A conferma della diagnosi della malattia acuta si raccomanda di richiedere un consulto in infettivologia in tutti i casi (tranne*).

5. Conseguenze della malattia COVID-19 per specialità

5.1. Conseguenze organico-strutturali della COVID-19 o del trattamento

Complicazioni pneumologiche

La frequenza di dispnea persistente a tre mesi dall'infezione da SARS-CoV-2 varia dal 36% all'81%, a seconda della gravità della malattia acuta (Guler, Ebner et al. 2021, Sonnweber, Sahanic et al. 2021, Wu, Liu et al. 2021). Tuttavia, entro 12 mesi si osserva generalmente una significativa regressione dei sintomi di dispnea: dopo un anno, solo il 5% dei pazienti che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 riferisce ancora difficoltà respiratorie (Wu, Liu et al. 2021). A tre mesi da malattia acuta con ospedalizzazione si riscontrano ancora alterazioni della funzione polmonare nel 10 – 20% dei pazienti (Sonnweber, Sahanic et al. 2021). Dodici mesi dopo una grave infezione da SARS-CoV-2, il 20% circa dei pazienti evidenzia ancora segni radiologici residui alla TC (Wu, Liu et al. 2021). In casi molto rari subentra una fibrosi progressiva. Tra i sintomi persistenti a lungo termine si registrano dispnea, tosse, limitazione della capacità di prestazione e disturbi associati al sonno.

Complicazioni cardiovascolari

Le complicazioni cardiovascolari associate all'infezione acuta da COVID-19 includono ictus ischemici e infarti miocardici (Katsoularis, Fonseca-Rodríguez et al. 2021). Studi attuali (Xie, Xu et al. 2022) documentano un aumento del rischio di malattie cardiovascolari, tra cui eventi cerebrovascolari, aritmie cardiache, malattie cardiache ischemiche e non ischemiche, pericarditi e miocarditi, insufficienza cardiaca e tromboembolie anche in individui non in trattamento stazionario.

Complicazioni neurologiche e neurocognitive

Il virus SARS-CoV-2 può compromettere e danneggiare il sistema nervoso sia mediante attacco diretto alle cellule nervose sia attraverso processi (micro)vascolari e infiammatori (Lee, Perl et al. 2021, Wenzel, Lampe et al. 2021, Spudich and Nath 2022). Nella fase acuta di un'infezione da COVID-19 si riscontrano comunemente disturbi dell'olfatto e del gusto nonché cefalea e dolori muscolari associati a una sindrome di affaticamento generale con *fatigue* organica. Nella fase precoce della COVID-19 possono verificarsi anche ictus ischemici ed emorragici, grave encefalomielite disseminata acuta autoimmune, crisi epilettiche, disfunzione dei nervi cranici, plessopatie, neuriti in forma di sindrome di Guillain-Barré e miositi (Misra, Kolappa et al. 2021). Soprattutto nelle persone anziane, nel corso di un'infezione sono possibili anche encefalopatie con stati deliranti. Vi sono anche evidenze di possibili effetti di smascheramento della COVID-19 per le demenze. A livello di sistema nervoso, i pazienti post-COVID possono mostrare problemi di memoria, disturbi di concentrazione, maggiore incidenza di cefalea, disturbi sensoriali e disturbi disautonomici (Spudich and Nath 2022). Per questi ultimi, come correlati organici concausali sono stati descritti sia cambiamenti microvascolari che neuropatie delle piccole fibre (Novak, Mukerji et al. 2022). Inoltre può essere presente una grave *fatigue* indotta dalle condizioni organiche (Spudich and Nath 2022). Anche in pazienti giovani e non ospedalizzati, dopo 6 mesi si rilevavano ancora *fatigue* in circa il 20% e disturbi della concentrazione e della

memoria in circa il 10% dei soggetti (Blomberg, Mohn et al. 2021). Le cause fisiopatologiche di questi sintomi post-COVID sono state chiarite solo in parte. L'ipotesi primaria è un processo immuno-mediato (Balcom, Nath et al. 2021), nel qual caso la sindrome da affaticamento considerata nel complesso della sintomatologia mostra una chiara associazione con la pregressa infezione da SARS-CoV-2 (Spudich and Nath 2022).

Tenendo conto dei dati acquisiti relativi ad altri beta-coronavirus è possibile inferire un'associazione tra disturbi neurocognitivi e affettivi e l'attivazione del sistema immunitario indotta dall'infezione con successivo «*sickness behavior*». Non a caso, l'insorgenza di disturbi cognitivi a seguito di malattie infiammatorie è ben documentata (Calabrese 2000).

Occorre inoltre considerare che, oltre agli effetti diretti sul sistema nervoso centrale, imputati cioè alla particolare neuroaffinità del virus, e ai risultanti sintomi neurocognitivi, anche le sequele indirette sul metabolismo cerebrale, dovute al fatto che altri sistemi organici sono colpiti influiscono pertanto sulle prestazioni del cervello, possono causare disturbi rilevanti dal punto di vista neuropsichiatrico (ad es. disturbi del sonno dovuti al quadro pneumologico e associate reazioni di affaticamento e stress).

Per quanto riguarda il sistema nervoso non sono ancora disponibili dati solidi su decorsi più lunghi delle nuove varianti di COVID.

Aspetti reumatologici

Dal punto di vista reumatologico, un'infezione da COVID-19 può presentarsi con segni immunologici quali miosite, vasculite, glomerulonefrite, miocardite. Nella fase post-infettiva si manifesta principalmente con artrite e malattia simil-Kawasaki, ma può configurarsi anche come fattore scatenante di una malattia autoimmune (cronica). Pertanto, in caso di sintomatologia post-COVID-19 persistente si raccomanda un iter diagnostico specifico per malattie autoimmuni nell'ambito di una diagnosi differenziale.

Sintomi relativi all'ORL

I disturbi acuti dell'olfatto sono molto comuni nelle infezioni da COVID-19 e, a seconda del tipo di virus, interessano molti pazienti, circa il 40 – 60% (Cooper, Brann et al. 2020, Sungnak, Huang et al. 2020) del totale. Tipicamente, la perdita dell'olfatto ha un'insorgenza molto acuta e spesso non è accompagnata da ostruzione o secrezione nasale, diversamente dalla perdita dell'olfatto post-infettiva nota finora che si verifica appunto a seguito di un'infezione. A livello fisiopatologico, il disturbo dell'olfatto si spiega con l'alta densità di recettori ACE2 e la presenza della proteasi TMPRSS2, entrambi rilevanti per l'infezione, in particolare per la penetrazione dei virus nelle cellule, nell'epitelio olfattivo. I recettori ACE2 e la proteasi TMPRSS2 non si trovano propriamente nelle cellule dei recettori olfattivi ma nelle cellule di supporto e anche nelle cellule basali orizzontali, che sono importanti per la rigenerazione delle cellule olfattive. Nella maggior parte di tutti i pazienti si ha un recupero soggettivo dell'olfatto entro 1-2 mesi (Lee, Min et al. 2020, Brandão Neto, Fornazieri et al. 2021), tuttavia sulla base di misurazioni psicofisiche l'iposmia resta spesso apprezzabile anche dopo un periodo di tempo più lungo (Prem, Liu et al. 2021).

5.2. Peggioramento organico-strutturale oggettivo di una patologia preesistente

In ottica di medicina assicurativa è qui rilevante *in primis* una discussione nel contesto della diagnosi differenziale in merito alle componenti di causalità per una possibile malattia COVID-19 iniziale come malattia professionale. Patologie preesistenti aumentano il rischio di una condizione post-COVID-19, con l'asma che rappresenta un fattore di rischio coerente in diversi studi. Sebbene le evidenze per altre patologie preesistenti non siano ancora concordanti, in diversi studi è stata osservata una maggiore incidenza della condizione post-COVID-19 in persone con *fatigue* preesistente, cefalea, respiro corto, mialgie o sensibilità cutanea (Nittas, Gao et al. in press).

5.3. Sintomatologia psichiatrica secondaria o comorbidità psichiatrica

Nei pazienti (di entrambi i sessi) con decorso grave dell'infezione da COVID-19, ma anche in misura minore nei pazienti con forma lieve e moderata, compaiono disturbi rilevanti sul piano psichiatrico quali una maggiore incidenza di disturbi d'ansia, disturbi affettivi e disturbi da stress post-traumatico, (Ismael, Bizario et al. 2021) così come disturbi da dipendenza (Taquet, Geddes et al. 2021, Weich 2022, Xie, Xu et al. 2022). L'aumento dell'incidenza dei disturbi psichici è superiore nelle infezioni da COVID-19 rispetto alla «normale influenza», con una minima correlazione tra la gravità del decorso dell'infezione iniziale da COVID-19 e la frequenza dei disturbi psichici secondari. Tuttavia, l'importanza dei fattori psicosociali nella genesi dei disturbi psichici potrebbe essere un cofattore rilevante. Ciononostante si può supporre che anche specifici processi neuroimmunologici e infiammatori correlati alla COVID-19 siano almeno parzialmente implicati nell'aumentata incidenza dei disturbi psichici nella COVID-19 (Xie, Xu et al. 2022).

Occorre registrare gli ostacoli quotidiani individuali associati alla pandemia in generale e all'infezione da COVID-19 vissuta (quarantena, isolamento, problemi sul lavoro, violenza intrafamiliare durante il lockdown, lutto e isolamento sociale), che possono provocare disturbi psichici (ansia, depressione, PTSD, disturbi funzionali) o esacerbarne di preesistenti, soprattutto se è presente una maggiore vulnerabilità psicologica.

6. Rilevazione unitaria dei sintomi e delle particolarità correlate alla COVID 19 – EPOCA

Per la rilevazione e la descrizione di individui potenzialmente affetti da una condizione post-COVID-19 nonché per facilitare un quadro di sintesi dei reperti rilevati e uniformare il *work-up* diagnostico come ausilio per la documentazione è stato sviluppato un questionario specifico per la post-COVID-19 (EPOCA = *Erfassungsbogen für Post-COVID Assessment*, questionario di rilevazione per la valutazione della post-COVID-19), con l'intento di promuovere l'uso di questo strumento di screening ai fini dell'osservazione longitudinale di una condizione post-COVID-19 presso medici dell'assistenza primaria, nel corso di consulti, nell'ambito di offerte di riabilitazione ecc. quale ausilio a bassa soglia per la documentazione uniforme dei sintomi della post-COVID-19, degli interventi terapeutici e del decorso e di conseguenza anche per misure di reintegrazione professionale/scolastica.

Il questionario di rilevazione EPOCA, strutturato in diverse parti sia per la valutazione di terzi che per l'autovalutazione, considera variabili socio-demografiche, fattori di rischio e sintomatologia clinica, ma anche aspetti correlati al lavoro, all'assicurazione e alla qualità di vita e costituisce pertanto un ausilio alla strutturazione e al processo decisionale nella valutazione complessiva delle costellazioni dei singoli casi. Consta di questionari dettagliati e clinicamente consolidati, con una serie di domande aggiuntive specifiche.

Il questionario di rilevazione EPOCA in allegato costituisce **parte integrante delle presenti raccomandazioni**. Da parte degli assicuratori, l'impiego di EPOCA come mezzo di comunicazione strutturato è sostanzialmente benvenuto, e al momento è in corso l'elaborazione dei presupposti per la concessione di un rimborso finanziario per il suo impiego nell'assistenza primaria.

In un'eventuale perizia di medicina assicurativa a posteriori, il questionario di rilevazione aiuta a circoscrivere la rilevazione dei sintomi e dei fattori di rischio per, ad esempio, indirizzare a ulteriori specialisti e quale supporto decisionale nella classificazione dei sintomi.

7. Riabilitazione e misure professionali

Anche se nelle prime 12 settimane della malattia COVID-19 la remissione della sintomatologia è comune, nel caso di forme prolungate (con/senza ricovero in TI) che risultano in una compromissione significativa dell'attività lavorativa e del funzionamento nella vita quotidiana può essere indicata una riabilitazione multidisciplinare ambulatoriale o stazionaria.

Le società di settore e le autorità sanitarie di Svizzera (Funke-Chambour, Bridevaux et al. 2021, Chmiel 2022), Germania (Koczulla and Ankermann 2021), Regno Unito (NICE 2022) e Canada (Alberta-Health-Services 2022) raccomandano generalmente una riabilitazione in contesto multidisciplinare per i pazienti con condizione post-COVID-19.

Una riabilitazione completa consta dei seguenti punti:

- informazione e sensibilizzazione
- riabilitazione fisica e mentale (incl. terapia respiratoria)
- aiuto all’auto-trattamento, ad es. apprendimento di strategie per la gestione della *fatigue*, di altri sintomi e ricadute
- coinvolgimento dell’ambiente privato e professionale
- misure riferite al posto di lavoro, ad es. contatto regolare con il datore di lavoro, modifiche alle condizioni lavorative
- coordinamento degli interventi, ad es. mediante Case Management e coinvolgimento degli enti pagatori.

A titolo di orientamento, viene fornita in allegato una panoramica degli interventi riabilitativi raccomandati coerentemente con le raccomandazioni del NICE (Regno Unito) (Allegato 1 (NICE 2022)). Queste raccomandazioni si basano su una cosiddetta *rapid review* degli studi pubblicati con meccanismo di *peer review* e sul consenso degli esperti. Non sono ancora disponibili dati certi sui risultati a lungo termine di interventi riabilitativi basati su studi randomizzati controllati. Un esempio concreto della provincia di Alberta, in Canada, illustra il percorso riabilitativo per i pazienti con condizione post-COVID-19. Il programma di riabilitazione prevede soprattutto un contatto regolare tra i Case Manager e i pazienti e il datore di lavoro interessato, nonché un programma domiciliare chiaramente strutturato (ad es. esercizi respiratori da svolgere quotidianamente). La misura di outcome centrale è rappresentata dal successo del reinserimento professionale (cfr. Allegato 2 (Alberta-Health-Services 2022)).

Restano ancora da chiarire numerosi quesiti di ricerca riguardanti la riabilitazione e il reinserimento professionale di pazienti (di entrambi i sessi) affetti da una condizione post-COVID-19, come ad es. l’efficacia di diversi interventi di riabilitazione, i predittori rilevanti per le forme che si protraggono nel tempo o il momento ideale per la transizione da interventi di natura medica a interventi orientati al lavoro.

Già oggi, nella pratica, i medici di famiglia e altri specialisti dell’assistenza primaria rivestono una funzione centrale e, come nel caso di altre malattie croniche, la loro capacità d’azione potrebbe risultare decisiva per il mantenimento della capacità lavorativa. In questo senso, l’impiego diffuso di EPOCA in Svizzera è teso ad agevolare uno screening accurato e un controllo precoce mirato. Di rilevanza parimenti centrale è il coordinamento con i provvedimenti professionali, che possono essere promossi dall’assicuratore di indennità giornaliera, ad es. tramite lavori a titoli di prova o in particolare mediante provvedimenti di integrazione o professionali, con assunzioni mediante lavori a titolo di prova, provvedimenti di *job coaching*, ecc. Dal momento che non vi sono tempi di attesa per questi provvedimenti, si raccomanda la tempestività nelle richieste di prestazioni e nel coordinamento con l’AI.

8. Accertamento peritale di medicina assicurativa

8.1. Momento della perizia medico-assicurativa

In caso di persistenza dei sintomi, la nostra raccomandazione, tenendo conto del processo di guarigione spontanea, è effettuare una prima perizia medico-assicurativa a sei mesi dall’inizio dell’infezione acuta per confermare la diagnosi e indirizzare il reinserimento.

Nelle forme gravi clinicamente documentate (ricovero in TI/Intubazione) e in caso di remissione (parziale) continua clinicamente evidente si raccomanda di estendere di conseguenza il momento della perizia primaria a dopo 12 mesi.

8.2. Approccio interdisciplinare della perizia medico-assicurativa

A fronte della prevedibile sintomatologia funzionale, principalmente rilevante per la capacità lavorativa, raccomandiamo di abbinare EPOCA a un accertamento interdisciplinare, che prevede una perizia di base e un’eventuale perizia aggiuntiva a seconda della sintomatologia specifica che interessa gli organi:

8.2.1. Perizia di base polidisciplinare

Se i disturbi persistono per più di 6 mesi (o 12 mesi in caso di convalescenza a seguito di un decorso grave), in linea di massima si raccomanda una perizia di base con specialisti di medicina interna/infettivologia e neurologia/neuropsicologia.

Perizia internistica/di infettivologia

Motivazione:

L'accertamento serve a confermare la diagnosi, a raccogliere un'anamnesi dettagliata della malattia e dei sintomi, a circoscrivere i sintomi secondari dei danni d'organo diretti, a effettuare il triage per ulteriori aree terapeutiche (ad es. cardiologia, pneumologia) e il controllo della plausibilità/la classificazione e l'integrazione dei reperti di virologia-infettivologia ulteriormente emersi dall'accertamento.

Questo accertamento è diretto alle stesse dimensioni valutate in EPOCA e sviluppa idealmente i dati EPOCA già raccolti longitudinalmente.

Perizia neurologica/neuropsicologica

Motivazione:

I disturbi neurologici/neurocognitivi sono il gruppo di sintomi maggiormente rilevante per la riabilitazione professionale. Un'attenzione ridotta, disturbi della memoria, della velocità e della flessibilità mentale (funzioni esecutive), associati a una maggiore affaticabilità (*fatigue*), sono i sintomi più comunemente riferiti sul piano neuropsicologico (Lopez-Leon, Wegman-Ostrosky et al. 2021).

La perizia neurologica mira a individuare, mediante valutazione clinica e se necessario ulteriori esami (ad es. RMI, ENMG), eventuali disturbi postumi obiettivi della COVID-19 a carico del sistema nervoso centrale o periferico, nonché a classificare i disturbi neurologici e neurocognitivi in questo contesto.

La perizia neuropsicologica permette la rilevazione e la plausibilizzazione dei deficit neurocognitivi e della *fatigue* e la validazione dei sintomi o dei disturbi e fornisce indicazioni utili a circoscrivere sintomi secondari alla COVID-19 principalmente di natura psichica. Poiché questa perizia è diretta alla sintomatologia funzionale primaria, viene presentata in dettaglio in queste raccomandazioni.

Svolgimento della perizia neuropsicologica

La rilevazione di questi disturbi neurocognitivi deve essere effettuata da specialisti appositamente formati con strumenti di misurazione consolidati sul piano clinico (ovvero standardizzati, validi e affidabili), quindi con test e scale neuropsicologiche. Deve includere anche l'autovalutazione e la valutazione di terzi delle compromissioni funzionali nella vita quotidiana e, in particolare, rilevanti ai fini dell'attività lavorativa.

La valutazione della gravità di eventuali disturbi neuropsicologici individuati deve basarsi su criteri specifici e deve essere posta in relazione con la capacità funzionale e lavorativa dell'assicurato.

Nonostante le raccomandazioni iniziali di una task force internazionale costituita *ad hoc* dalla Società internazionale di neuropsicologia (Cysique, Łojek et al. 2021), certe restrizioni (standardizzazione, utilizzo online, ecc.) impediscono un'adozione generale delle proposte per il contesto svizzero. Per l'area di lingua tedesca, più di recente Peper e Schott hanno proposto diverse procedure per la rilevazione diagnostica della prestazione cognitiva associata all'infezione da COVID-19 (Peper und Schott 2021). La maggior parte di queste procedure trova impiego anche in Svizzera nell'ambito delle perizie neuropsicologiche. Tenendo conto delle suddette premesse e in linea con Peper e Schott, per la valutazione dei deficit centrali indicati si propongono le valutazioni elencate nella tabella 1. Nella tabella non vengono esplicitamente riportati gli altri test da includere necessariamente in una valutazione neuropsicologica (ad es. intelligenza, linguaggio, validazione dei sintomi e dei disturbi, ecc.).

| Domini | Procedura | Commento |
|---|--|--|
| Attenzione | Batteria di test per l'analisi dell'attenzione (TAP) qui: <i>alertness</i> , vigilanza | Test volti a valutare il tempo di reazione a stimoli visivi o acustici |
| Apprendimento e memoria Capacità di memoria Apprendimento verbale Apprendimento visivo | Digit Span (dalla WMS-R) VLMT, elenco di parole CERAD-Plus Figure RO (ritardato) | Determinazione della capacità di ritenzione mnestica Determinazione di una «curva di apprendimento» Capacità di ritenzione mnestica visiva |
| Funzioni esecutive Memoria di lavoro Pianificazione del pensiero Flessibilità Fluidità | TAP, qui: memoria di lavoro Digit Span backwards (dalla WMS-R) WCST TAP (cambiamento di reazione); TMT A/B; SDMT RWT; test a 5 punti | Flessibilità mentale, tempo-dipendente |
| Benessere psichico* | <i>Five Well-being Index</i> (WHO-5) | |
| Fatigue** | FSS | |

*Se i dati risultanti da EPOCA o da esami clinici indicano eventuali disturbi psichiatrici (ad es. ansia, depressione, disturbi post-traumatici, ecc.) è necessario coinvolgere specialisti di psichiatria.

**Soprattutto per una rappresentazione affidabile dell'affaticabilità indicata dal soggetto, oltre al questionario EPOCA è importante un accertamento diagnostico trasversale della *fatigue*, possibilmente con l'uso di test che misurano il tempo di reazione (ad es. TAP, batteria di test per l'analisi dell'attenzione) in quanto, grazie al modo in cui sono strutturati, questi test consentono di rilevare eventuali importanti cadute prestazionali nel corso del tempo. In questo caso, oltre ai criteri di valutazione pertinenti, l'interpretazione nell'ambito della perizia deve tenere conto del cosiddetto «*time-on-task*», ovvero della possibile variabilità dei tempi di reazione nel corso del tempo.

8.2.2. Coinvolgimento di periti di altre specialità in base alla sintomatologia

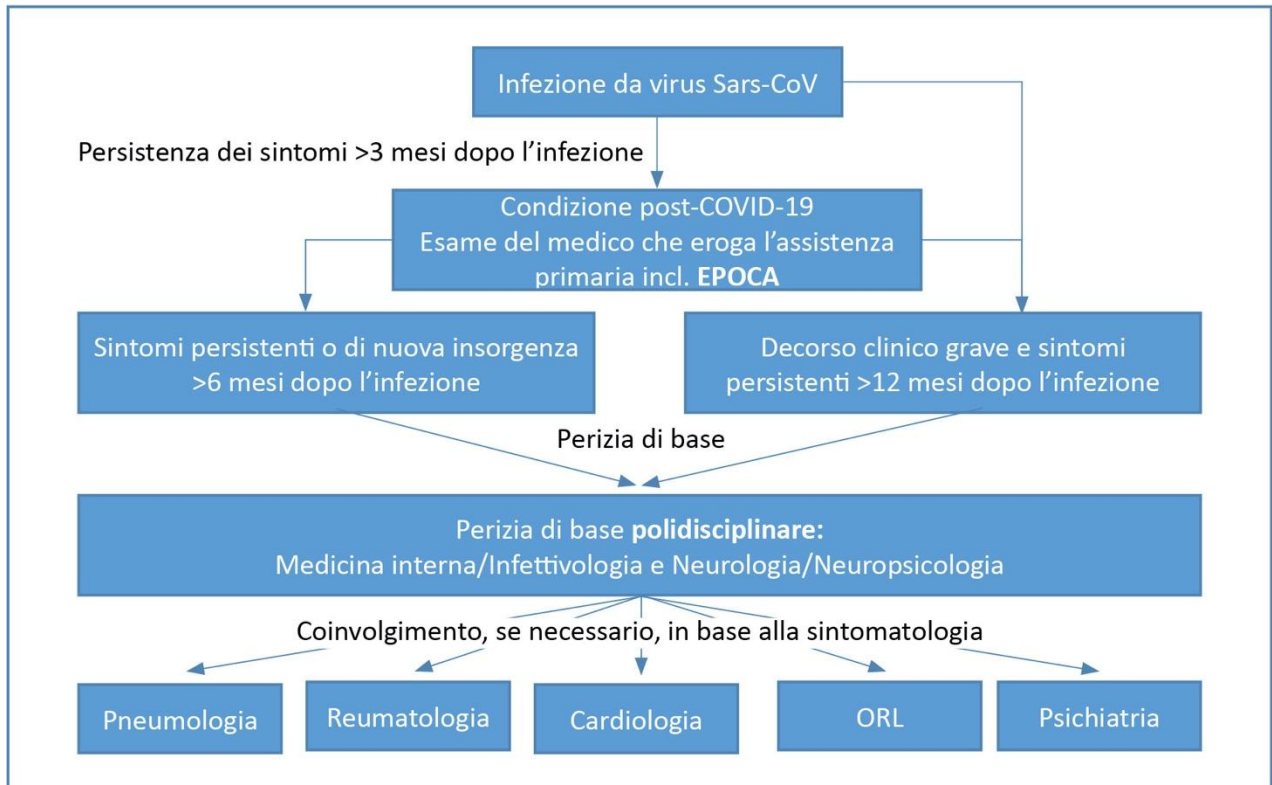
A seconda degli eventuali, ulteriori sintomi/disturbi primari (in relazione ai quali il questionario di rilevazione EPOCA costituisce un ausilio alla strutturazione e un supporto decisionale), a integrazione dell'accertamento di base vengono coinvolti altri periti di specialità mediche quali pneumologia, reumatologia, cardiologia, ORL o psichiatria ai quali si richiede un parere aggiuntivo sulla sintomatologia osservata.

Raccomandazioni generali per l'accertamento specialistico

Per l'accertamento specialistico della sintomatologia post-COVID-19 occorre impiegare strumenti consolidati con buona sensibilità e specificità. Questi strumenti permettono un esame obiettivo della plausibilità dei disturbi nel singolo caso e una definizione della gravità delle limitazioni.

8.2.3. Algoritmo di accertamento diagnostico

In sintesi raccomandiamo il seguente algoritmo di accertamento:



8.3. Raccomandazioni per specialità

Pneumologia

In caso di sintomatologia dispneica prolungata, oltre alla determinazione della gravità soggettiva della dispnea mediante questionario (mMRC), si raccomandano gli accertamenti di base seguenti: funzionalità polmonare (pletismografia corporea, capacità di diffusione), emogasanalisi arteriosa e test del cammino in 6 minuti.

In caso di reperti patologici (volumi polmonari o capacità di diffusione ridotti, desaturazione rilevante durante il test del cammino), è indicata una TC toracica (incl. programma per la rilevazione di un'eventuale EP).

Se la funzionalità polmonare è nella norma, la saturazione a riposo è normale e non si riscontra desaturazione nel test del cammino in 6 minuti, il successivo passo diagnostico ai fini di una differenziazione tra limitazione polmonare/cardiacca e decondizionamento generale consiste in un test ergospirometrico. Solo in caso di documentata limitazione polmonare si raccomanda l'esecuzione di una TC toracica (incl. programma per la rilevazione di un'eventuale EP). Se la limitazione non è di natura polmonare, sono opportune ulteriori valutazioni diagnostiche. È consigliabile un esame del sonno nell'ambito della valutazione o in caso di disturbi del sonno.

ORL

Per determinati gruppi professionali, la perdita persistente dell'olfatto o del gusto può essere un problema significativo. A livello clinico, per l'accertamento di iposmia o anosmia si dovrebbe somministrare un test

psicofisico standardizzato e validato, di livello superiore a un test di screening, come la batteria di test completa Sniffin Sticks. A seconda dei referti e della durata del disturbo, è necessaria anche una RMI a strati sottili della base frontale per determinare il volume del bulbo olfattivo. In tutti i casi, si dovrebbe eseguire dapprima un esame ORL che includa anche un'endoscopia nasale per escludere altre possibili cause del disturbo olfattivo (ad es. polipi).

Psichiatria

La COVID-19, nelle forme molto gravi con ricovero in TI, può causare depressione, ma anche il disturbo da stress post-traumatico. Se si può ipotizzare una correlazione con la gravità della malattia, non è possibile una discriminazione. La rilevanza di condizioni preesistenti e di fattori psicosociali deve essere registrata e classificata in base alle linee guida generali di pratica psichiatrica. Si raccomanda la somministrazione dei test per rilevazione dei sintomi di ansia/depressione e della *fatigue* contenuti nel questionario EPOCA per affiancare l'esame clinico.

**Allegato 1: Questionario di rilevazione per la valutazione della post-COVID – EPOCA –
Panoramica
EPOCA – Documento completo, v. allegato separato**

**EPOCA – Questionario di rilevazione per la valutazione della
post-COVID
Panoramica**

| Sezione | Dominio indagato | Compilato da | Area |
|---|---|----------------|---------|
| Parte 1: Informazioni generali cliniche e demografiche | | | |
| 1.A. | Demografia | Self-rep | SocDem |
| 1.B. | Condizioni di salute prima della malattia COVID-19 acuta | HCP | SocDem |
| 1.C. | Dettagli sulla malattia COVID-19 acuta | HCP | SocDem |
| Parte 2: Situazione lavorativa e assicurativa | | | |
| 2.A. | Situazione lavorativa | HCP | SocDem |
| 2.B. | Stima della capacità lavorativa | Self-rep | M.ASS |
| 2.C. | Aspettative circa il rientro al lavoro | Self-rep | M.ASS |
| 2.D. | Situazione assicurativa | HCP / Self-rep | M.ASS |
| Parte 3: Limitazioni funzionali | | | |
| 3.A. | Autonomia, possibilità di prendersi cura di sé | Self-rep | Gen |
| 3.B. | <i>Post-COVID-19 Functional Status (PCFS)</i> | | |
| Parte 4: Sintomi della malattia COVID-19 e trattamento | | | |
| 4.A. | Elenco dei sintomi/disturbi | HCP | Gen/Int |
| 4.B. | Trattamento corrente | | |
| Parte 5: Questionari | | | |
| 5.A. | Condizioni generali di salute | Self-rep | Gen/Int |
| 5.B. | Guarigione percepita | Self-rep | Gen/Int |
| 5.C. | Affaticamento: <i>Fatigue Severity Scale</i> | Self-rep | Fis |
| 5.D. | Forza/Resistenza: test della capacità di alzarsi in piedi dalla posiz | HCP | Fis |
| 5.E. | Dispnea: questionario CRQ | Self-rep | Polm |
| 5.F. | Funzione cognitiva: DemTect | HCP | Cog/Psi |
| 5.G. | Benessere psicologico: <i>Five Well-being Index (WHO-5)</i> | Self-rep | Cog/Psi |
| Parte 6: Raccomandazione / Ulteriori misure | | | |
| 6.A. | Accertamento specialistico | HCP | M.ASS |
| 6.B. | Intervento riabilitativo | | |
| 6.C. | Esercitazione al lavoro | | |
| 6.D. | Ripresa del lavoro | | |
| 6.E. | Altro: | | |

HCP: *Health Care Professional* (medico)
 SocDem: socio-demografico
 Cog/Psi: cognizione/psiche
 M.ASS: medicina assicurativa
 Gen/Int: generale, internistico
 Polm: polmonare
 Fis: fisico

A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus

6 October 2021



WHO Definition

Table 2. Domains that achieved consensus by participants in each Delphi stage

| Domain number | Domain name |
|---------------|--|
| 1 | History of SARS-CoV-2 infection |
| 2 | SARS-CoV-2 laboratory confirmation |
| 3 | Minimum time period from onset of symptoms (or from date of positive test for asymptomatic) <u>3 months</u> |
| 4 | Minimum duration of symptoms <u>at least 2 months</u> |
| 5 | Symptoms and/or impairments: cognitive dysfunction, fatigue, shortness of breath , others |
| 6 | Minimum number of symptoms |
| 7 | Clustering of symptoms |
| 8 | Time-course nature of symptoms: (<u>fluctuating</u> , increasing, <u>new onset</u> , persistent , <u>relapsing</u>) |
| 9 | Sequelae of well-described complications of COVID-19 (stroke, heart attack, etc.) |
| 10 | Symptoms cannot be explained by an alternative diagnosis |
| 11 | Application of definition to different populations: <i>Include separate definition for children, others</i> |
| 12 | <i>Impact on everyday functioning</i> |

Note: Consensus achieved in **Round 1**, in *Round 2* and after Delphi panel group discussion.

WHO Definition

Table 3. A definition of post COVID-19 condition

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* and 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.

A separate definition may be applicable for children.

Notes:

There is no minimal number of symptoms required for the diagnosis; though symptoms involving different organs systems and clusters have been described.

*A full list of described symptoms included in the surveys can be found in Annexes 2.

Definitions:

Fluctuate – a change from time to time in quantity or quality.

Relapse – return of disease manifestations after period of improvement.

Cluster – two or more symptoms that are related to each other and that occur together.

They are composed of stable groups of symptoms, are relatively independent of other clusters, and may reveal specific underlying dimensions of symptoms (32).

WHO Definition Annex 2. Score for every domain/value in Rounds 1 and 2

Domain 5, Round 1: How important is “**each of the following symptoms**” to the clinical case definition of post COVID-19 condition?

| | |
|--|-----------------------------------|
| Abdominal pain | Headache |
| Menstrual and period problems | Memory issues |
| Altered smell/taste | Joint pain |
| Anxiety | Muscle pain/spasms |
| Blurred vision | Neuralgias |
| Chest pain | New onset allergies |
| Cognitive dysfunction/brain fog | Pins and needles sensations |
| Cough | Post-exertional malaise |
| Depression | Shortness of breath |
| Dizziness | Sleep disorders |
| Fatigue | Tachycardia/palpitations |
| Intermittent fever | Tinnitus and other hearing issues |
| Gastrointestinal issues (diarrhoea, constipation, acid reflux) | |

Bibliografia

1. Alberta-Health-Services (2022). Recovery & Rehabilitation After COVID-19: Resources for Health Professionals.
2. Balcom, E. F., A. Nath and C. Power (2021). "Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease." *Brain* **144**(12): 3576-3588.
3. Blomberg, B., K. G. Mohn, K. A. Brokstad, F. Zhou, D. W. Linchausen, B. A. Hansen, S. Lartey, T. B. Onyango, K. Kuwelker, M. Sævik, H. Bartsch, C. Tøndel, B. R. Kittang, R. J. Cox and N. Langeland (2021). "Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients." *Nat Med* **27**(9): 1607-1613.
4. Brandão Neto, D., M. A. Fornazieri, C. Dib, R. C. Di Francesco, R. L. Doty, R. L. Voegels and F. R. Pinna (2021). "Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample." *Otolaryngol Head Neck Surg* **164**(3): 512-518.
5. Calabrese, P. (2000). Neuropsychologische Defizite bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS. *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie*. W. Sturm, M. Herrmann and C. W. Wallesch. Lisse, NL, Swets & Zeitlinger: 559-570.
6. Chmiel, C. (2022). Long Covid/PASC (Post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection).
7. Cooper, K. W., D. H. Brann, M. C. Farruggia, S. Bhutani, R. Pellegrino, T. Tsukahara, C. Weinreb, P. V. Joseph, E. D. Larson, V. Parma, M. W. Albers, L. A. Barlow, S. R. Datta and A. Di Pizio (2020). "COVID-19 and the Chemical Senses: Supporting Players Take Center Stage." *Neuron* **107**(2): 219-233.
8. Cysique, L. A., E. Łojek, T. C.-K. Cheung, B. Cullen, A. R. Egbert, J. Evans, M. Garolera, N. Gawron, H. Gouse, K. Hansen, P. Holas, S. Hyniewska, E. Malinowska, B. A. Marcopulos, T. L. Merkley, J. A. Muñoz-Moreno, C. Ramsden, C. Salas, S. A. M. Sikkes, A. R. Silva and I. Zouhar (2021). "Assessment of Neurocognitive Functions, Olfaction, Taste, Mental, and Psychosocial Health in COVID-19 in Adults: Recommendations for Harmonization of Research and Implications for Clinical Practice." *Journal of the International Neuropsychological Society*: 1-19.
9. Davis, H. E., G. S. Assaf, L. McCorkell, H. Wei, R. J. Low, Y. Re'em, S. Redfield, J. P. Austin and A. Akrami (2021). "Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact." *EClinicalMedicine* **38**: 101019.
10. Douaud, G., S. Lee, F. Alfaro-Almagro, C. Arthofer, C. Wang, P. McCarthy, F. Lange, J. L. R. Andersson, L. Griffanti, E. Duff, S. Jbabdi, B. Taschler, P. Keating, A. M. Winkler, R. Collins, P. M. Matthews, N. Allen, K. L. Miller, T. E. Nichols and S. M. Smith (2022). "SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank." *Nature*.
11. Evans, R. (2021). Clinical characteristics with inflammation profiling of Long-COVID and association with one-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study, medRxiv.
12. Funke-Chambour, M., P. O. Bridevaux, C. F. Clarenbach, P. M. Soccà, L. P. Nicod and C. von Garnier (2021). "Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID." *Respiration* **100**(8): 826-841.
13. Guler, S. A., L. Ebner, C. Aubry-Beigelman, P. O. Bridevaux, M. Brutsche, C. Clarenbach, C. Garzoni, T. K. Geiser, A. Lenoir, M. Mancinetti, B. Naccini, S. R. Ott, L. Piquilloud, M. Prella, Y. A. Que, P. M. Soccà, C. von Garnier and M. Funke-Chambour (2021). "Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study." *Eur Respir J* **57**(4).
14. Havervall, S., A. Rosell, M. Phillipson, S. M. Mangsbo, P. Nilsson, S. Hober and C. Thalin (2021). "Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers." *JAMA* **325**(19): 2015-2016.
15. Huang, C., L. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, X. Gu, L. Kang, L. Guo, M. Liu, X. Zhou, J. Luo, Z. Huang, S. Tu, Y. Zhao, L. Chen, D. Xu, Y. Li, C. Li, L. Peng, Y. Li, W. Xie, D. Cui, L. Shang, G. Fan, J. Xu, G. Wang, Y. Wang, J. Zhong, C. Wang, J. Wang, D. Zhang and B. Cao (2021). "6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study." *Lancet* **397**(10270): 220-232.

16. Ismael, F., J. C. S. Bizario, T. Battagin, B. Zaramella, F. E. Leal, J. Torales, A. Ventriglio, M. E. Marziali, S. S. Martins and J. M. Castaldelli-Maia (2021). "Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19." *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **111**: 110341.
17. Katsoularis, I., O. Fonseca-Rodríguez, P. Farrington, K. Lindmark and A. M. Fors Connolly (2021). "Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study." *Lancet* **398**(10300): 599-607.
18. Koczulla, A. and T. Ankermann (2021). S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID, AWMF.
19. Lee, M. H., D. P. Perl, G. Nair, W. Li, D. Maric, H. Murray, S. J. Dodd, A. P. Koretsky, J. A. Watts, V. Cheung, E. Masliah, I. Horkayne-Szakaly, R. Jones, M. N. Stram, J. Moncur, M. Hefti, R. D. Folkert and A. Nath (2021). "Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19." *N Engl J Med* **384**(5): 481-483.
20. Lee, Y., P. Min, S. Lee and S. W. Kim (2020). "Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients." *J Korean Med Sci* **35**(18): e174.
21. Logue, J. K., N. M. Franko, D. J. McCulloch, D. McDonald, A. Magedson, C. R. Wolf and H. Y. Chu (2021). "Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection." *JAMA* (2574-3805 (Electronic)).
22. Lopez-Leon, S., T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman, R. Sepulveda, P. A. Rebolledo, A. Cuapio and S. Villapol (2021). "More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis." *medRxiv*: 2021.2001.2027.21250617.
23. Menges, D., T. Ballouz, A. Anagnostopoulos, H. E. Aschmann, A. Domenghino, J. S. Fehr and M. A. Puhan (2021). "Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: A population-based cohort study." *PLoS One* **16**(7): e0254523.
24. Misra, S., K. Kolappa, M. Prasad, D. Radhakrishnan, K. T. Thakur, T. Solomon, B. D. Michael, A. S. Winkler, E. Beghi, A. Guekht, C. A. Pardo, G. K. Wood, S. Hsiang-Yi Chou, E. L. Fink, E. Schmutzhard, A. Kheradmand, F. K. Hoo, A. Kumar, A. Das, A. K. Srivastava, A. Agarwal, T. Dua and K. Prasad (2021). "Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis." *Neurology* **97**(23): e2269-e2281.
25. Nehme, M., O. Brailard, F. Chappuis, D. S. Courvoisier and I. Guessous (2021). "Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting." *Ann Intern Med* **174**(9): 1252-1260.
26. NICE (2022). COVID-19 rapid guideline: Managing COVID-19, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE).
27. Nittas, V., M. Gao, E. A. West, T. Ballouz, D. Menges, S. Wulf Hanson and M. Puhan (in press). "Long COVID through a public health lens: An Umbrella Review ." *Public Health Rev.*
28. Novak, P., S. S. Mukerji, H. S. Alabsi, D. Systrom, S. P. Marciano, D. Felsenstein, W. J. Mullally and D. M. Pilgrim (2022). "Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19." *Ann Neurol* **91**(3): 367-379.
29. Peper, M. und J. Schott (2021). "Neuropsychologische Störungen bei coronavirusassoziierten Erkrankungen." *Zeitschrift für Neuropsychologie* **32**(4): 195-221.
30. Prem, B., D. T. Liu, G. Besser, G. Sharma, L. E. Dultinger, S. V. Hofer, M. M. Matiasczyk, B. Renner and C. A. Mueller (2021). "Long-lasting olfactory dysfunction in COVID-19 patients." *Eur Arch Otorhinolaryngol*: 1-8.
31. Sonnweber, T., S. Sahanic, A. Pizzini, A. Luger, C. Schwabl, B. Sonnweber, K. Kurz, S. Koppelstätter, D. Haschka, V. Petzer, A. Boehm, M. Aichner, P. Tymoszuk, D. Lener, M. Theurl, A. Lorsbach-Köhler, A. Tancevski, A. Schapfl, M. Schaber, R. Hilbe, M. Nairz, B. Puchner, D. Hüttenberger, C. Tschurtschenthaler, M. Aßhoff, A. Peer, F. Hartig, R. Bellmann, M. Joannidis, C. Gollmann-Tepeköylü, J. Holfeld, G. Feuchtnner, A. Egger, G. Hoermann, A. Schroll, G. Fritsche, S. Wildner, R. Bellmann-Weiler, R. Kirchmair, R. Helbok, H. Prosch, D. Rieder, Z. Trajanoski, F. Kronenberg, E. Wöll, G. Weiss, G. Widmann, J. Löffler-Ragg and I. Tancevski (2021). "Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial." *Eur Respir J* **57**(4).
32. Spudich, S. and A. Nath (2022). "Nervous system consequences of COVID-19." *Science* **375**(6578): 267-269.

33. Sudre, C. H., B. Murray, T. Varsavsky, M. S. Graham, R. S. Penfold, R. C. Bowyer, J. C. Pujol, K. Klaser, M. Antonelli, L. S. Canas, E. Molteni, M. Modat, M. Jorge Cardoso, A. May, S. Ganesh, R. Davies, L. H. Nguyen, D. A. Drew, C. M. Astley, A. D. Joshi, J. Merino, N. Tsereteli, T. Fall, M. F. Gomez, E. L. Duncan, C. Menni, F. M. K. Williams, P. W. Franks, A. T. Chan, J. Wolf, S. Ourselin, T. Spector and C. J. Steves (2021). "Attributes and predictors of long COVID." *Nat Med* **27**(4): 626-631.
34. Sungnak, W., N. Huang, C. Bécavin, M. Berg, R. Queen, M. Litvinukova, C. Talavera-López, H. Maatz, D. Reichart, F. Sampaziotis, K. B. Worlock, M. Yoshida and J. L. Barnes (2020). "SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes." *Nat Med* **26**(5): 681-687.
35. Taquet, M., J. R. Geddes, M. Husain, S. Luciano and P. J. Harrison (2021). "6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records." *Lancet Psychiatry* **8**(5): 416-427.
36. Weich, S. (2022). "Mental health after covid-19." *Bmj* **376**: o326.
37. Wenzel, J., J. Lampe, H. Müller-Fielitz, R. Schuster, M. Zille, K. Müller, M. Krohn, J. Körbelin, L. Zhang, Ü. Özorhan, V. Neve, J. U. G. Wagner, D. Bojkova, M. Shumliakivska, Y. Jiang, A. Fähnrich, F. Ott, V. Sencio, C. Robil, S. Pfefferle, F. Sauve, C. F. F. Coêlho, J. Franz, F. Spiecker, B. Lembrich, S. Binder, N. Feller, P. König, H. Busch, L. Collin, R. Villaseñor, O. Jöhren, H. C. Altmeyen, M. Pasparakis, S. Dimmeler, J. Cinatl, K. Püschel, M. Zelic, D. Ofengeim, C. Stadelmann, F. Trottein, R. Nogueiras, R. Hilgenfeld, M. Glatzel, V. Prevot and M. Schwaninger (2021). "The SARS-CoV-2 main protease M(pro) causes microvascular brain pathology by cleaving NEMO in brain endothelial cells." *Nat Neurosci* **24**(11): 1522-1533.
38. Wu, X., X. Liu, Y. Zhou, H. Yu, R. Li, Q. Zhan, F. Ni, S. Fang, Y. Lu, X. Ding, H. Liu, R. M. Ewing, M. G. Jones, Y. Hu, H. Nie and Y. Wang (2021). "3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study." *Lancet Respir Med* **9**(7): 747-754.
39. Xie, Y., E. Xu and Z. Al-Aly (2022). "Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study." *Bmj* **376**: e068993.
40. Xie, Y., E. Xu, B. Bowe and Z. Al-Aly (2022). "Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19." *Nat Med*.

Beilage: Rehabilitationsempfehlungen

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19¹⁰

| Phase | Empfehlung | NICE Klassifizierung (Kap.)* |
|---|--|-------------------------------------|
| Reha-Planung | Nach einem umfassenden Assessment soll die der betroffenen Person in die Planung der Behandlungsmassnahmen einbezogen werden. Neben Selbstbehandlungsmassnahmen sollen folgende drei, wohnortsnahe Optionen besprochen werden: <ul style="list-style-type: none"> – Zuweisung zu einem Gesundheitszentrum in der Grundversorgung, oder einem multidisziplinären Rehabilitationszentrum – Zuweisung zu einem multidisziplinären Assessment – Zuweisung zu Zusatzabklärungen. | Empfohlen (Kap. 5.0) |
| | Die gesamte Auswirkung der Symptome auf den auf Alltag der betroffenen Person soll thematisiert werden, auch wenn einzelne Symptom per se keine spezifische Massnahme oder Abklärung benötigen. Dabei solle der Gesamtverlauf der Symptome thematisiert werden, unter Berücksichtigung, dass Symptome fluktuieren und es unterschiedlicher Massnahmen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Genesung bedarf. | Empfohlen (Kap. 5.0) |
| Selbstbehandlung und Selbsthilfe | Unterstützung bei der Selbstbehandlung und Umgang mit Symptomen, im Einbezug mit realistischer Zielsetzung. Ansprechpersonen bestimmen, die bei Fragen zu Symptomen und bei der Selbstbehandlung unterstützen kann. Hinweise auf Ratgeber und Selbsthilfegruppen bereitstellen. Informationen zu bestehenden oder neu-auf tretenden Symptomen im Zusammenhang mit dem Post-Covid-19 Erkrankung bereitstellen, welche die betroffene Person mit Angehörigen teilen kann. Unterstützung beim thematisieren einer schrittweisen Wiederaufnahme der Arbeitstätigkeit, der eigenen Aus- und Weiterbildung mit dem Arbeitgeber bzw. der Bildungsinstitution. | Empfohlen (Kap. 6.1) |
| | Einsatz von multidisziplinären Massnahmen, die physische, psychologische und psychiatrische Aspekte berücksichtigen. Mit betroffenen Person einen Rehabilitationsplan erarbeiten, der dokumentiert ist und folgendes umfassen sollte: <ul style="list-style-type: none"> – Assessment-basierte Rehabilitationsmassnahmen – Betroffene bei der Zielerreichung unterstützen – Unterstützung im Umgang mit Symptomen, und Selbstmassnahmen falls die Symptome zunehmen oder sich ändern. | Empfohlen (Kap. 6.2) |
| | Betroffene Personen anregen, Verlaufsziele und Veränderungen der Symptomatik zu dokumentieren | Bedingt empfohlen (Kap. 6.2) |
| | Zusatzunterstützung bereitstellen für besonders vulnerable Personen z.B. ältere Personen, Kindern und Jugendlichen, sowie Personen mit komplexen sozialen Bedürfnissen. Zusatzmassnahmen in Betracht ziehen, zur Verringerung sozialer Isolation und Verwahrlosung. | Empfohlen gem. Konsensus (Kap 6.2) |
| Verlaufskontrolle und Anpassung der Reha-Massnahmen | Gemeinsam mit der betroffenen Person soll folgendes besprochen werden: <ul style="list-style-type: none"> – Wie häufig findet eine Verlaufskontrolle statt? – Welche Fachdisziplinen sind involviert? – Findet ein Austausch vor Ort oder via Telemedizin statt? Dabei sollen die Bedürfnisse, das Auftreten der Symptome (bestehend/neu) und die Möglichkeiten der betroffenen Person vor Ort oder via Telemedizin sich auszutauschen, berücksichtigt werden. | Empfohlen (Kap 7.0) |
| | Neu auftretende Symptome, die besondere Abklärungen bedürfen, sollen zeitnah identifiziert werden. | Empfohlen gem. Konsensus (Kap. 7.0) |
| | Die Beendigung der Reha-Massnahmen sollen unter Berücksichtigung der Bedürfnisse, der Ziele und des sozialen Kontextes mit der betroffenen Person besprochen werden. | Empfohlen (Kap. 7.0) |

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>, freie Übersetzung von Dr. M. Trippolini, Feb. 2022

| | | |
|--------------------------------------|---|------------------------------------|
| Information- saustausch | Der zeitnahe Informationsaustausch, die integrierte Versorgung und multidisziplinäre Besprechungen sollen durch einen effizienten institutionsüberschreitenden Zugang zur Krankenakte der betroffenen Person ermöglicht werden. | Empfohlen (Kap. 8.0) |
| | Betroffene sollen Kopien von Berichten zu bildgebenden Verfahren, medizinische Massnahmen, Therapiepläne und Medikation ausgehändigt werden. | Empfohlen gem. Konsensus(Kap. 8.0) |
| | Die Kontinuität des Behandlers oder des Behandlungsteams ist massgeblich, und soll gegebenenfalls durch eine einzige Ansprechperson z.B. Hausarzt, Case Manager, Reha-Manager, Bezugstherapeut etc. gewährleistet werden. | Empfohlen (Kap. 8.0) |
| Umsetzung der Reha- Massnahmen | Multidisziplinäre Behandlungsteams sollen beigezogen werden, zur Evaluation der physischen und mentalen Symptome. Nach Möglichkeit, sollten diese Behandlungsteams von einem qualifizierten Arzt geleitet werden, der Zugang zu Fachspezialisten hat. | Empfohlen (Kap. 9.0) |
| | Zugang zu integrierten, multidisziplinären Behandlungsteams solle ermöglicht werden. Gesundheitsfachpersonen sollen Expertise im Bereich von Chronic Fatigue und Atemwegserkrankungen haben. Das Kernbehandlungsteam soll Fachspezialisten aus folgenden Gebieten umfassen (nicht abschliessend): – Physiotherapie – Ergotherapie – Klinische Psychologie und Psychiatrie – Rehabilitationsmedizin | Empfohlen (Kap 9.0) |
| | Fördern des Austausches zwischen spezialisierten Zentren und Grundversorgern hinsichtlich Kompetenzen im Bereich Assessments und Behandlungsmassnahmen, wie bspw. der 1-Min-Sit-to-Stand Test oder Atemtherapie-Übungen. | Empfohlen gem. Konsensus (Kap 9.0) |
| | Integrierte Behandlungspfade sollen zwischen lokalen Grundversorger (Hausarzt, ambulante Physiotherapie etc.), Rehabilitations-Institutionen, Fachspezialisten und Mental-Health Institutionen abgeglichen und koordiniert werden. | Empfohlen (Kap 9.0) |

**Empfohlen (recommendation):* es besteht eine hohe Evidenz, dass die Intervention deutlich mehr Vor- als Nachteile hat

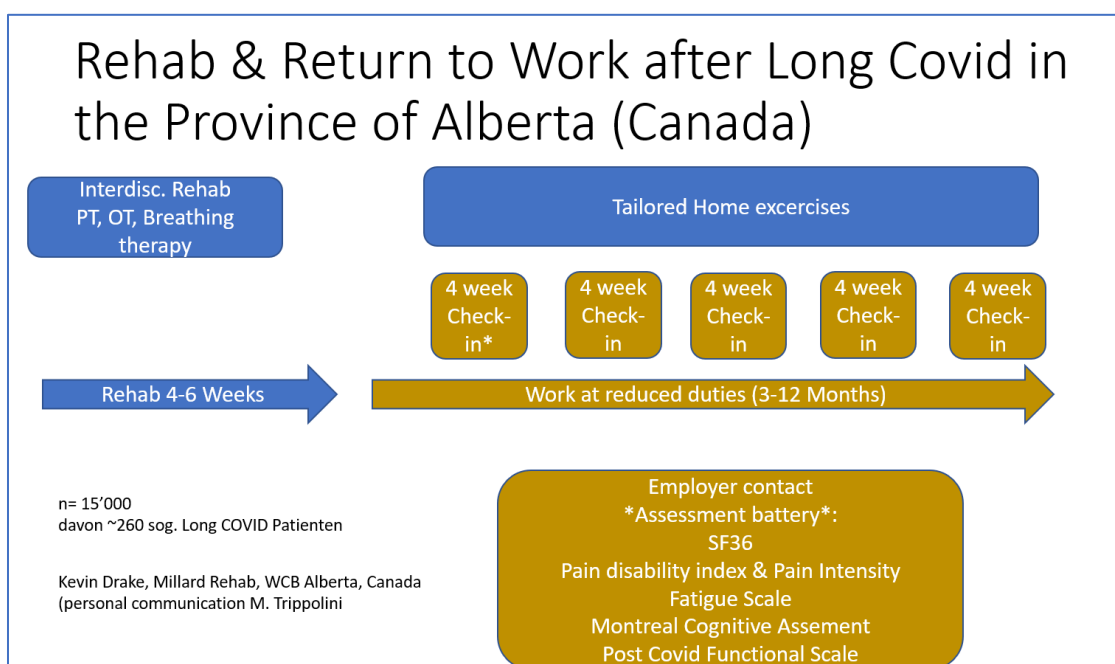
Bedingt empfohlen (conditional recommended): die erwarteten Vorteile der Intervention übersteigen mit grosser Wahrscheinlichkeit die Nachteile.

Empfohlen gem. Konsensus: die Empfehlung beruht auf Experten-Konsensus, weil zu wenig Evidenz besteht, aber die Experten es als wichtig erachten eine Empfehlung zu geben.

2. Alberta Rehabilitationspfad der Provinz Alberta, Kanada¹¹

Ein Beispiel, wie die arbeitsorientierte Rehabilitation von Betroffenen mit Post-COVID-19-Erkrankung in Kanada durchgeführt wird, ist im sog. Alberta Rehabilitation Modell aufgezeigt (siehe Abbildung), bei dem sich die fallführende Person z.B. Hausarzt, Case-Manager nach einer intensiven Rehabilitationsphase alle 4 Wochen mit der betroffenen Person über den Gesundheitszustand, die Situation am Arbeitsplatz und im Lebensalltag unterhält und notwendigen medizinische und berufliche Anpassungen koordiniert. Parallel dazu wird ein auf die primären Symptome zugeschnittenes, stark strukturiertes Heimübungsprogramm durchgeführt.

Gemäss den Programmverantwortlichen ist die Unsicherheit der betroffenen Person, der Angehörigen und der Arbeitgebenden meist sehr gross. Entsprechend herausfordernd ist eine koordinierte, zeitnahe und regelmässige Kommunikation zwischen den involvierten Akteuren. Im Idealfall werden diese Aktivitäten durch einen Hausarzt, Case Manager oder Sachbearbeiter der Kostenträger koordiniert.



¹¹ <https://www.albertahealthservices.ca/topics/Page17540.aspx>