



Raccomandazioni per l'accertamento di medicina assicurativa in Svizzera per la condizione post-COVID-19 (versione 2.0)

Stato dell'informazione 31.7.2023

La seguente versione 2.0 si basa sulla versione 1.0 presentata in data 17.3.2022 in occasione del congresso annuale della SIM¹. Sono stati incorporati la letteratura aggiornata e i riscontri orali e scritti. Ulteriori revisioni saranno effettuate secondo lo stato attuale delle conoscenze mediche nel campo della diagnostica e della terapia.

Le raccomandazioni l'aggiornamento sono stati elaborati da:

Infettivologia: *Prof. em. Dr. med. Manuel Battegay, Dr. med. Aurélien Martinez*; Medicina interna, Medicina assicurativa: *Dr. med. Gregor Risi, lic. iur. Yvonne Bollag*; Salute pubblica/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*; Cardiologia: *Prof. Dr. med. Otmar Pfister*

1. Obiettivo

A fine maggio 2023 la pandemia da COVID-19 aveva causato oltre 750 milioni di casi di malattia registrati in tutto il mondo, con 4,4 milioni di casi ufficialmente registrati in Svizzera e un numero significativamente maggiore di soggetti infettati, come evidenziato dagli studi di sieroprevalenza di Corona Immunitas (Frei et al. 2022). Alla luce di questi ultimi dati, si può ipotizzare che ben oltre il 95% della popolazione svizzera sia stata infettata, indipendentemente dall'età. È probabile che tale dato, ad eccezione di aree molto circoscritte, sia valido anche a livello mondiale.

Le ricadute della pandemia a livello epidemiologico e sociale sono state e rimangono tuttora pesanti. A partire da e sulla base di un dialogo su basi solide tra medici, responsabili delle decisioni e collettività, tutti gli sforzi in campo medico sono tesi a garantire la migliore protezione possibile dell'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 in pubblicazioni e 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.

In questo documento programmatico, redatto da una commissione ad hoc formata da esperti di varie discipline su incarico della SIM, sono rielaborate le raccomandazioni contenute nella prima (1.0) e nella seconda (2.0) versione. Questo documento programmatico 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. Pertanto, sulla base dei dati a

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

oggi disponibili, vengono raccolte evidenze e raccomandazioni per la pratica della medicina assicurativa.

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

1. Creare una comprensione della malattia e una conoscenza delle possibili cause della malattia, all'incidenza, alla sintomatologia e al tempo di convalescenza per quanto concerne la condizione post-COVID-19 presso gli *stakeholder* nel campo della medicina assicurativa quali datori di lavoro, assicuratori, tribunali, soggetti interessati e periti.
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.

La raccomandazione è incentrata sull'accertamento dell'impatto della condizione post-COVID-19 sulla capacità di lavorare e sulla capacità di formazione professionale di adolescenti e adulti, non tratta la sintomatologia nei bambini e affronta solo marginalmente gli interventi nell'ambito della riabilitazione clinica medica. In tal senso facciamo riferimento, a titolo esemplificativo, alle raccomandazioni dell'UFSP per i medici di base, che attualmente (versione del 31.7.2023) non sono ancora state pubblicate, nonché alle raccomandazioni dell'AWMF tedesco (Koczulla et al. 2022).

Obiettivo della versione 2.0

Includere le nuove evidenze ed esperienze pubblicate dalla primavera 2022 con implicazioni sui punti 1.-3.

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 periodo (World Health Organization 2021).

Definizione

Una condizione post-COVID-19 si osserva in soggetti che presentano nell'anamnesi un'infezione da SARS-CoV-2, sospetta² 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.

L'elenco completo dei sintomi è 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. Il chiarimento della fisiopatologia è oggetto di ulteriori ricerche e, a causa dell'ampio complesso di sintomi, non esiste un quadro clinico uniforme. Poiché l'OMS utilizza il termine inglese «Post COVID-19 condition», raccomandiamo di utilizzare in italiano la traduzione «condizione post-COVID-19».

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 (Bjørn Blomberg et al. 2021; C. Chen et al. 2022; Davis et al. 2021; Havervall et al. 2021; Huang et al. 2022; Logue et al. 2021; Menges et al. 2021; Michelen et al. 2021; Nittas et al. 2022). Limitandosi agli studi basati sulla popolazione, l'incidenza è stata stimata intorno al 20% (Bull-Otterson et al. 2022; Menges et al. 2021; Nittas et al. 2022; Whitaker et al. 2022). Nei decorsi acuti gravi, la persistenza dei sintomi è più comune. I sintomi possono però persistere anche nei casi di malattia con decorso acuto moderato o lieve (B Blomberg et al. 2021; Havervall et al. 2021; Michelen et al. 2021; Nehme et al. 2021; Sneller et al. 2022). Poiché la seconda situazione è molto più frequente di un fattore 10, fino a superare il centinaio, ne consegue che in termini assoluti il numero di soggetti con condizione post-COVID-19 con decorso lieve è molto più alto rispetto a quello dei soggetti che presentano un decorso acuto grave.

Gli studi che hanno esaminato lo stato di salute delle persone infette da SARS-CoV-2 a lungo termine hanno dimostrato che una percentuale significativa è ancora sintomatica dopo più di un anno dall'infezione (Bull-Otterson et al. 2022; Heesakkers et al. 2022; Huang et al. 2021, 2022; Kim et al.

² 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.

2022; Nehme et al. 2020; Nehme, Braillard, et al. 2022; Sarah et al. 2022; Sigfrid et al. 2021). Tuttavia, i sintomi diminuiscono nel tempo, con i pazienti con malattia acuta grave che mostrano un tempo di recupero più lungo (Ballouz et al. 2022; Evans 2021; Huang et al. 2022; Kim et al. 2022; Menges et al. 2021; Sarah et al. 2022). In due studi svizzeri, tra il 15% e il 33% dei malati ha dichiarato di soffrire ancora di problemi di salute persistenti a più di un anno dall'infezione o di non aver ancora riacquisito uno stato di salute soggettivamente normale (Ballouz et al. 2022; Nehme, Braillard, et al. 2022). Un'altra complicazione diagnostica è il fatto che i sintomi persistenti dopo l'infezione da SARS-CoV-2 si sono verificati più frequentemente rispetto ai gruppi di controllo negativi per il virus, pur essendo stati riportati in numero rilevante anche nel gruppo di controllo negativo per SARS-CoV-2 in tutti gli studi che hanno lavorato con gruppi di controllo (Huang et al. 2022; Nehme, Braillard, et al. 2022).

La maggior parte dei dati è stata raccolta da pazienti infettati con una variante precoce del virus e non con la variante omicron. A partire da gennaio 2022 circa, la variante omicron e le sue sottovarianti sono diventate dominanti in tutto il mondo, nonostante ciò attualmente esistono solo pochi dati sul decorso a lungo termine dopo l'infezione con questa variante. In ogni caso, ci sono indicazioni che la condizione post-COVID-19 è significativamente più rara dopo l'infezione con la variante omicron (Anon n.d.; Antonelli, Pujol, et al. 2022; Kahlert et al. 2023; Nehme, Chappuis, et al. 2022). Analogamente, gli studi indicano che il rischio di sviluppare la condizione post-COVID-19 dopo l'infezione da SARS-CoV-2 è significativamente inferiore nei pazienti vaccinati (Antonelli, Penfold, et al. 2022; Kuodi et al. 2022; Tsampasian et al. 2023). Questi dati devono ancora essere confermati da studi più ampi, metodologicamente migliori e a lungo termine, ma sono cautamente ottimistici.

I dati sulla ricaduta della condizione post-COVID-19 sulla capacità lavorativa sono ancora molto incompleti e, a causa dei sistemi sociali in parte molto diversi tra i vari Paesi, difficilmente comparabili o comparabili solo con riserva. Gli studi che hanno valutato la gravità dei sintomi indicano tuttavia che la maggior parte dei pazienti con sintomi persistenti non è gravemente compromessa dal punto di vista funzionale (Huang et al. 2022; Nehme, Braillard, et al. 2022). Sussiste comunque una percentuale di malati in grado solo parzialmente di tornare al lavoro o che non lo è affatto nel giro di mesi e anni (Asaba et al. 2022; Carazo et al. 2022; Davis et al. 2021; Heightman et al. 2021).

Per la Svizzera, l'Al 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 Al. Nel 2022 i casi erano 1914, pari al 2,44% delle nuove richieste di prestazioni Al³. Anche gli assicuratori di indennità giornaliera in caso di malattia indicano cifre comparabili per decorsi a lungo termine⁴. Queste cifre risultano pertanto significativamente inferiori a quelle riportate nei dati degli attuali studi scientifici, che più spesso evidenziano una persistenza più duratura dei disturbi. Da un lato, questa situazione probabilmente è dovuta al fatto che i sintomi non sono così gravi in tutti i malati da comprometterne la capacità lavorativa; dall'altro, potrebbe essere dovuto al fatto che tali soggetti cercano di svolgere il proprio lavoro nonostante la persistenza dei disturbi senza che vengano registrati nel contesto medico-assicurativo. 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 (Kerksieck et al. 2023). 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 rilevare i fattori di rischio.

³ <https://www.bsv.admin.ch/bsv/it/home/assicurazioni-sociali/iv/grundlagen-gesetze/monitoring-langzeitfolgen.html>

⁴ Indagine *ad hoc* presso quattro grandi assicuratori di indennità giornaliera

Una popolazione selezionata di pazienti mostra un'elevata riduzione della capacità lavorativa. Secondo un sondaggio condotto tra i membri dell'associazione di pazienti Long Covid Svizzera⁵ con circa 584 risposte, circa un terzo dei malati non ha potuto lavorare o frequentare la scuola e un altro terzo ha dovuto ridurre il proprio carico di lavoro.

3.2. Patogenesi della condizione post-COVID-19

Un'infezione da virus SARS-CoV-2 può scatenare una forte risposta immunologica e, in associazione a essa, una malattia multisistemica che può colpire numerose funzioni d'organo tra cui il cervello (Davis et al. 2023; Douaud et al. 2022). Esistono differenze nella risposta immunitaria dei diversi individui, così come nella risposta immunitaria in tessuti e organi diversi, che si traducono in un ampio spettro di sintomi. L'entità della risposta immunitaria in caso di infezione dipende da vari fattori quali varianza del sistema immunitario, età, sesso, patologie pregresse, gruppo sanguigno (il gruppo sanguigno 0 è un fattore protettivo relativo), stato vaccinale, ma anche dalla variante del virus. Tutti questi fattori influenzano il decorso e la gravità della condizione post-COVID-19. Anche le reinfezioni possono essere di gravità diversa.

A prescindere dai danni d'organo chiaramente attribuibili alla condizione post-COVID-19, la sua patogenesi non è stata ancora completamente chiarita ed è multifattoriale. In diversi studi (Davis et al. 2023; Finlay et al. 2022; Zhou et al. n.d.) sono state riscontrate anomalie del sistema immunitario cellulare e umorale, indicazioni di persistenza di componenti virali, indicazioni di fenomeni autoimmuni, alterazioni della coagulazione e dell'endotelio vascolare, nonché alterazioni del microbioma o del viroma (compresa la riattivazione di infezioni da herpes virus latenti) in pazienti con sintomi persistenti dopo la COVID-19. Inoltre, in alcuni malati sono state riscontrate alterazioni del sistema nervoso centrale e autonomo, comprese alterazioni neuroradiologiche (Davis et al. 2023; Finlay et al. 2022; Zhou et al. n.d.). Queste anomalie corrispondono alle attuali ipotesi sulla fisiopatologia. Per la maggior parte, tuttavia, non è chiaro quali di queste anomalie e variazioni causino la condizione post-COVID-19 rispetto a una popolazione normale, quali siano preesistenti e possano essere interpretate come un fattore di rischio e quali ne siano solo la conseguenza. Inoltre, le anomalie descritte, confermate in linea di principio da tutti gli studi, non compaiono in tutti i pazienti che soddisfano i criteri dell'OMS. Pertanto, non esiste un marcatore surrogato chimico di laboratorio o radiologico che dimostri o escluda una condizione post-COVID-19.

4. Perizia medico-assicurativa - Raccomandazioni base

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 in due fasi:

⁵ <https://www.longcovidch.info/>

Approccio in due fasi:

1. Somministrazione del questionario di screening «EPOCA» (Evidence-based Post-COVID-19-Assessment) 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.

Per una perizia medico-assicurativa è fondamentale seguire un approccio strutturato e analitico. Per quanto riguarda la condizione post-COVID-19, ciò significa in primo luogo distinguere tra disturbi direttamente associati all'infezione contratta, e disturbi indiretti, cioè i danni d'organo provocati dall'infezione nonché le risultanti complicazioni. Inoltre, vanno considerate anche le esacerbazioni di patologie preesistenti indotte dalla COVID-19. Rimane comunque imprescindibile effettuare un'attenta diagnosi differenziale per escludere altre cause di sintomi diverse dalla COVID-19. In questo caso è fondamentale analizzare se altre malattie possono essere una causa parziale dei sintomi. 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 (problemi di concentrazione, talvolta chiamati «nebbia mentale» dai malati, sintomi di esaurimento e post-exertional malaise (PEM)). Spesso, nella discussione sulla «long COVID» si considera solo questo gruppo di pazienti, 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 una diagnosi di infezione da COVID-19 che, in relazione alle richieste di prestazioni assicurative, deve essere dimostrata con il criterio della probabilità preponderante, dal momento che non sempre è disponibile una conferma di malattia acuta basata su un test positivo⁶.

Dopo l'adattamento delle strategie e del comportamento dei test nel corso della pandemia da COVID-19, si raccomanda la seguente procedura per la conferma della diagnosi, come combinazione di chiarimento clinico e test:

1. In una fase acuta della malattia con decorso da moderato a grave, che ha richiesto un chiarimento diagnostico ed eventualmente anche un trattamento medico, si può presumere la presenza di un test PCR o antigenico positivo, confermato in laboratorio. In questo caso si considera che il paziente abbia contratto la COVID-19.
2. Se i sintomi sono lievi, si può presumere che molte diagnosi di COVID-19 non siano state fatte o non saranno fatte. Poche di queste porteranno a sintomi persistenti. In caso di sintomi lievi con un test per l'autodiagnosi positivo nella fase acuta, è possibile far registrare la situazione clinica dal medico di famiglia nell'anamnesi e documentarla con un test medico rapido (poco costoso). Se il test per l'autodiagnosi è negativo il giorno della comparsa dei sintomi, è possibile ottenere nuovamente un test rapido, idealmente il 3° giorno dopo l'inizio della malattia. In situazioni particolari, ad esempio in caso di immunosoppressione o di quesiti diagnostici differenziali, è indicata sin da subito la diagnostica con PCR.

⁶ Situazione dei test soprattutto all'inizio della pandemia; comportamento di test per gruppi di popolazione; interruzione dei test ad ampio raggio dall'inizio del 2023.

3. In assenza di PCR o di test rapidi documentati, una malattia acuta in anamnesi con test PCR o test rapido positivo documentato di contatto stretto nei 14 giorni precedenti l'inizio della malattia possono essere interpretati, nel contesto di una valutazione clinica approfondita, come un'infezione acquisita da SARS-CoV-2, soprattutto se gli anticorpi anti-SARS-CoV-2 nucleocapside sono positivi (vedere sotto).
4. Se non è stato eseguito alcun test nella fase acuta, raccomandiamo la seguente sierologia per il chiarimento diagnostico differenziale del sospetto di condizione post-COVID-19 nell'ambito del chiarimento medico-assicurativo in caso di disturbi persistenti oltre 3 mesi dall'insorgenza della malattia:

Anticorpi spike anti-SARS-CoV-2: sono prodotti dalla vaccinazione o dall'infezione, quindi non provano che le persone vaccinate siano state infettate da SARS-CoV-2.

Anticorpi nucleocapside anti-SARS-CoV-2: dimostrano con una probabilità che rasenta la certezza (\pm nessun test falso positivo) che si è verificata un'infezione da SARS-CoV-2, poiché non si formano dopo la vaccinazione, ma esclusivamente dopo un'infezione. Il test degli anticorpi nucleocapside anti-SARS-CoV-2 è molto affidabile entro il primo anno dall'insorgenza della malattia (Loesche et al. 2022; Movsisyan et al. 2022). La rilevazione di questi anticorpi ha successo nell'80-90% dei casi in questo periodo dopo l'infezione. In seguito, si assiste a un lento declino degli anticorpi del nucleocapside della SARS-CoV-2, tanto che a 2 anni dall'infezione solo il 50% circa dei pazienti presenta ancora questi anticorpi positivi (Loesche et al. 2022). Tuttavia, circa il 10% dei pazienti (di entrambi i sessi) non sviluppa mai anticorpi misurabili contro le proteine di SARS-CoV-2 dopo la COVID-19.

Una PCR negativa o un test rapido negativo e anticorpi anti-SARS-CoV-2 nucleocapside negativi indicano una bassa probabilità di infezione da SARS-CoV-2 negli ultimi 6-12 mesi. A causa della positività dopo le sole vaccinazioni, se il «solo» test sierologico anti-spike (anticorpo spike anti-Sars-CoV-2) risulta positivo occorre raccogliere un'anamnesi clinica corrispondente (malattia acuta con sintomi corrispondenti durante il periodo pandemico). La positività dei soli anticorpi spike anti-SARS-CoV-2 è comune, sia dopo la vaccinazione senza infezione sia dopo un periodo più lungo dall'infezione. Come scritto all'inizio, la diagnosi con PCR positiva documentata o test rapido positivo documentato nella fase acuta assicura la diagnosi anche se gli anticorpi spike anti-SARS-CoV-2 sono positivi da soli. Considerato che le reazioni crociate con altri antigeni sono estremamente rare e trascurabili, per la medicina assicurativa, si raccomanda quindi un test sierologico per gli anticorpi spike anti-SARS-CoV-2 e gli anticorpi nucleocapside anti-SARS-CoV-2 nelle persone vaccinate e non vaccinate per confermare la diagnosi in assenza di un test nella fase acuta. Se la diagnosi non è risolutiva, raccomandiamo di consultare il reparto di malattie infettive.

Poiché la maggior parte della popolazione svizzera è stata infettata dalla SARS-CoV-2, in alcuni casi più volte, una sierologia positiva da sola non consente di trarre conclusioni sulla causalità dei sintomi.

La COVID-19 può essere esclusa o è molto improbabile in caso di test PCR negativo documentato o test rapido non documentato in caso di malattia acuta e sierologia corrente negativa per gli anticorpi spike anti-SARS-CoV-2 e per gli anticorpi nucleocapside anti-SARS-CoV-2, se questi ultimi sono stati ricercati entro 6-12 mesi dalla prima manifestazione dei sintomi. La malattia deve essere esclusa anche se l'insorgenza dei sintomi avviene prima dell'inizio della pandemia da COVID-19, cioè prima del gennaio 2020.

5. Conseguenza della COVID-19

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 et al. 2021; Sonnweber et al. 2021; Wu 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 (di entrambi i sessi) che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV-2 riferisce ancora difficoltà respiratorie (Wu et al. 2021). A tre mesi da malattia acuta con ospedalizzazione si riscontrano ancora alterazioni della funzione polmonare nel 10 – 20% dei pazienti (di entrambi i sessi) (Sonnweber et al. 2021). Al contrario, le alterazioni della funzionalità polmonare si riscontrano fino al 70% dei sopravvissuti dopo malattia grave o critica. (Schlemmer et al. 2023). Dodici mesi dopo una grave infezione da SARS-CoV-2, il 20% circa dei pazienti (di entrambi i sessi) evidenzia ancora segni radiologici residui alla TC (Schlemmer et al. 2023; Wu 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

Molti pazienti riferiscono dispnea, palpitazioni e dolore toracico in seguito alla COVID-19 (Carfi, Bernabei, and Landi 2020). Le complicazioni cardiovascolari associate all'infezione acuta da COVID-19 includono i noti ictus ischemici e infarti miocardici (Katsoularis, Fonseca-Rodríguez et al. 2021). Studi attuali (Davis et al. 2023; Xie, Xu, Bowe, 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. Anche la sindrome da tachicardia posturale ortostatica (POTS) e la disregolazione ortostatica sono descritte con maggiore frequenza dopo la COVID-19 (Raman et al. 2022).

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 (DGN 2022; Lee et al. 2021; Spudich and Nath 2022; Wenzel et al. 2021). 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 (DGN 2022; Misra 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 (di entrambi i sessi) post-COVID-19 possono mostrare problemi di memoria, disturbi di concentrazione, maggiore incidenza di cefalea, disturbi sensoriali e disturbi disautonomici (DGN 2022; Koczulla and Ankermann 2021; Spudich and Nath 2022). Per questi ultimi, come correlati organici concausali sono stati descritti sia cambiamenti microvascolari che neuropatie delle piccole fibre (Novak et al. 2022). Inoltre può essere presente una grave *fatigue* indotta dalle condizioni organiche (Koczulla and Ankermann 2021; Spudich and Nath 2022).

Un recente studio condotto su 136 pazienti COVID-19 con disturbi cognitivi sottoposti a valutazione neuropsicologica a una media di 8 mesi dall'infezione da SARS-CoV-2 ha mostrato sintomi di fatigue nell'82,3% dei partecipanti, con una componente di affaticamento fisico particolarmente evidente. Apatia, ansia, disturbi dell'attenzione e disfunzione esecutiva sono stati i predittori più importanti, a sottolineare l'importanza di queste dimensioni (Calabria et al. 2022).

Le cause fisiopatologiche di questi sintomi post-COVID sono state chiarite solo in parte. Tuttavia, singoli studi sono stati in grado di dimostrare i cambiamenti nella RM cerebrale (Díez-Cirarda et al. 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).

Le patologie possono essere causate direttamente, cioè dalla neuroaffinità del virus, e possono colpire il sistema nervoso centrale, provocando sintomi neurocognitivi. Inoltre, le patologie di altri sistemi organici possono influenzare direttamente le 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). Nel complesso, esiste ora una solida base di dati che, considerando i profili neurocognitivi, sottolinea in particolare la compromissione delle sfere dell'attenzione, della memoria e della flessibilità (García-Sánchez et al. 2022); in questo caso, le sfere dell'attenzione basate sul tempo di reazione sono enfatizzate grazie alla loro buona discriminabilità (Maiorana et al. 2023).

Aspetti reumatologici

Dal punto di vista reumatologico, l'infezione da COVID-19 può manifestarsi con disturbi immunologici sistemici e d'organo, ad esempio miosite, miocardite, vasculite o glomerulonefrite. Artrite e malattia di Kawasaki nei bambini possono manifestarsi nella fase post-infettiva. L'infezione da COVID-19 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. Nella condizione post-COVID-19 sono state descritte di frequente artralgie e mialgie (Carfi et al. 2020; Ramos-Casals, Brito-Zerón, and Mariette 2021). Inoltre, uno studio ha dimostrato che circa il 30% dei pazienti con condizione post-COVID-19 soddisfa i criteri per la fibromialgia (Ursini et al. 2021).

Sintomi 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 et al. 2020; Sungnak 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 dell'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 (di entrambi i sessi) si ha un recupero soggettivo dell'olfatto entro 1-2 mesi (Lee et al. 2020), tuttavia sulla base di misurazioni psicofisiche l'iposmia resta spesso apprezzabile anche dopo un periodo di tempo più lungo (Prem et al. 2022).

Sintomi conseguenti non chiaramente assegnabili a un settore specialistico

Molti pazienti (di entrambi i sessi) riferiscono di affaticamento (fatigue) in combinazione con altri sintomi poco chiari dopo la COVID-19 (Huang et al. 2022; Koczilla et al. 2022; Spudich and Nath 2022). La sintomatologia lamentata di solito include un gruppo di sintomi principali come intolleranza allo sforzo (post-exertional malaise), affaticamento eccessivo/stanchezza (fatigue) con sonno non ristoratore, compromissione neurocognitiva, sintomi simil-influenzali, dolori muscolari/articolari, oltre a una serie di sintomi aspecifici (principalmente vegetativi) di gravità variabile, come dispnea indotta da sforzo (senza malattia pneumologica tangibile) (Davis et al. 2021; Vernon et al. 2023; Vos et al. 2022).

Analogamente alla condizione post-COVID-19, una minoranza di pazienti riferisce la persistenza di sintomi limitanti le prestazioni dopo un'infezione virale o batterica (anche in caso di decorso inizialmente lieve o moderato della malattia). Tali malattie sono descritte come «Post Acute Infection Syndrom» (PAIS, sindrome post-acuta da infezione), dove alcune entità patologiche (per quanto riguarda la persistenza dei sintomi) sono epidemiologicamente molto meglio supportate di altre (Choutka et al. 2022). La patogenesi di questi disturbi nel caso delle infezioni in generale e di COVID-19 in particolare non è del tutto chiara (cfr. 3.2); i disturbi si verificano anche in persone senza una precedente infezione documentata (cfr. 3.1). A causa della natura aspecifica dei sintomi, vi è necessariamente un'ampia sovrapposizione con i sintomi di un gran numero di altre malattie, somatiche o psichiatriche, e per tale motivo lo studio risulta insoddisfacente. Per quanto riguarda la sintomatologia, vi sono sovrapposizioni con l'affaticamento legato al cancro (*Cancer-related Fatigue*) e la sindrome da fatica cronica (*Chronic Fatigue Syndrom*) (Bornstein et al. 2021; Davis et al. 2023; Vernon et al. 2023).

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 (Davis et al. 2023; Nittas et al. 2022).

5.3. Sintomatologia psichiatrica secondaria o comorbilità 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, (PTBS) (Ismael et al. 2021) così come disturbi da dipendenza (Taquet et al. 2021; Weich 2022; Xie, Xu, and Al-Aly 2022). In che misura ciò sia effettivamente una patogenesi specifica di SARS-CoV-2, o se meccanismi simili esistano anche in altre infezioni, è controversa e attualmente in discussione (Clift et al. 2022; Nersesjan et al. 2022; Sarah et al. 2022; Subramanian et al. 2022; Xie, Xu, and Al-Aly 2022). Tuttavia, l'importanza dei fattori psicosociali nella genesi dei disturbi psichici potrebbe essere un cofattore rilevante.

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 questa condizione (EPOCA = Evidence-based Post-COVID-19-Assessment, questionario di rilevazione per la valutazione della post-COVID-19)⁷, 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 costituisce parte integrante delle presenti raccomandazioni. Da marzo 2023 è disponibile in versione elettronica, comprensiva di valutazione, sul sito web della SIM nell'ambito di una fase pilota⁸.

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 [Sito web SIM](#)

⁸ Gli interessati possono contattare l'ufficio SIM per l'accesso. Nella seconda metà del 2023, EPOCA sarà trasferito su un'applicazione di facile utilizzo, disponibile in diverse lingue.

7. Riabilitazione e misure professionali

Anche se nelle prime 12 settimane della 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 (Chmiel 2022; Funke-Chambour et al. 2021), Germania (DGN 2022; Koczulla et al. 2022), 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'autogestione, 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

Nel frattempo, sono state pubblicate diverse revisioni (le cosiddette revisioni sistematiche) sull'efficacia delle misure di riabilitazione nei pazienti ospedalizzati e non dopo la COVID-19 (Ahmadi Hekmatikar et al. 2022; Ahmed et al. 2022; H. Chen et al. 2022; DEBEUF et al. 2022; Fugazzaro et al. 2022; Reina-Gutiérrez et al. 2021). Sono state prese in esame misure quali la terapia respiratoria specifica, l'allenamento della resistenza e della forza e gli esercizi di rilassamento, per lo più sotto la guida di professionisti della salute. I risultati mostrano una tendenza per effetti positivi e clinicamente rilevanti su prestazioni fisiche, funzionalità respiratoria, dispnea, qualità della vita soggettiva e salute mentale. Un'altra revisione ha esaminato l'efficacia della terapia respiratoria specifica e dell'allenamento fisico attraverso la teleriabilitazione rispetto a nessun intervento (Vieira et al. 2022). Nei sei studi analizzati, sono stati dimostrati effetti da piccoli a medi nel gruppo di intervento specifico per quanto riguarda il miglioramento delle prestazioni fisiche e la riduzione della dispnea. Sebbene non siano stati riscontrati effetti collaterali negativi per la salute attraverso l'applicazione di queste misure, non vanno sottovalutati gli ostacoli umani, tecnologici, legali e finanziari che si frappongono a un'applicazione efficace della teleriabilitazione (Reinhardt, Schwarz, and Harst 2021).

Nel complesso, i risultati delle revisioni qui citate devono essere interpretati con cautela, poiché si basano su una manciata di studi con un basso numero di pazienti, una breve durata del follow-up, un notevole rischio di bias (distorsioni analitiche) e un livello di evidenza da moderato a basso. Si può presumere che gli effetti siano piuttosto sovrastimati. Inoltre, i pazienti non ospedalizzati sono chiaramente sottorappresentati. Diviene urgente condurre studi randomizzati e controllati di migliore qualità con un follow-up a lungo termine, al fine di trarre conclusioni più affidabili sull'efficacia dei singoli interventi. Restano ancora da chiarire numerosi quesiti di ricerca riguardanti la riabilitazione e il reinserimento professionale, come ad es. quelle relative all'intensità e alla durata dei diversi interventi di riabilitazione, gli indicatori rilevanti per il tempestivo indirizzamento dei malati verso gli interventi appropriati o il momento ideale per la transizione da interventi di natura medica a interventi orientati al lavoro. Attualmente sono registrati circa 200 studi in corso che indagano sugli effetti delle misure di riabilitazione e si può ipotizzare

che alcune delle domande aperte troveranno una risposta migliore nel prossimo futuro⁹. L'attuale raccomandazione della SIM incorpora attivamente le nuove evidenze quando gli studi determinano cambiamenti nell'iter diagnostico-terapeutico o quando emergono nuove evidenze prognostiche.

A titolo di orientamento, viene fornita in allegato una panoramica degli interventi riabilitativi raccomandati coerentemente con le raccomandazioni del NICE (Regno Unito)(National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2022) (Allegato 1). Queste raccomandazioni si basano su una cosiddetta rapid review degli studi pubblicati con meccanismo di peer review e sul consenso degli esperti. Un esempio concreto della provincia di Alberta, in Canada, illustra il percorso riabilitativo per i pazienti (di entrambi i sessi) con condizione post-COVID-19 (cfr. Allegato 2, Fig. 1). Il programma di riabilitazione prevede soprattutto un contatto regolare tra i Case Manager e i pazienti (di entrambi i sessi) 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.

Un gruppo di lavoro canadese ha riassunto le raccomandazioni per l'inclusione professionale in un opuscolo destinato ai datori di lavoro, ai professionisti delle assicurazioni e della salute (DeMars J, O'Brien KK, Major A, Graham K, Goulding S, Brown DA 2022) (cfr. Allegato 2, Fig. 2), sottolineando il decorso altamente fluttuante della malattia, con una prognosi difficile da prevedere per quanto riguarda il reinserimento professionale.

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 mirato di EPOCA in Svizzera è teso ad agevolare uno screening accurato e un controllo precoce mirato.

Sulla base delle esperienze e dei riscontri precedenti e della letteratura attualmente disponibile, raccomandiamo un ritorno al lavoro molto cauto in caso di forte sintomatologia astenica, soprattutto per i malati con intolleranza allo sforzo intesa come post exertional malaise (PEM). La PEM è definita come un peggioramento o una recidiva dei sintomi dopo uno sforzo (eccessivo) fisico o mentale, che può durare da alcune ore a giorni (Davis et al. 2021; Vernon et al. 2023) e si manifesta tipicamente con una latenza di diverse ore dopo lo sforzo (Davis et al. 2021). Di conseguenza, raccomandiamo di partire con un carico di lavoro esiguo, da incrementare lentamente. 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. Per poter avviare questi provvedimenti in modo rapido e mirato, si raccomanda la tempestività nelle richieste di prestazioni e nel coordinamento con l'AI. L'allegato mostra le misure di integrazione più importanti dell'AI svizzera (cfr. allegato 3).

8. Accertamento peritale di medicina assicurativa

8.1. Momento della determinazione dello stato funzionale e della perizia medico-assicurativa

A causa dei diversi algoritmi temporali dei vari assicuratori potenzialmente coinvolti nella condizione post-COVID-19 (assicurazione malattie, assicurazione d'indennità giornaliera per malattia, assicurazione contro gli infortuni, assicurazione invalidità, fondo pensione, assicurazione privata), le raccomandazioni devono essere intese come assicurazioni incrociate, a sottolineare anche l'importanza di un approccio coordinato. Nel contesto delle assicurazioni d'indennità giornaliera

⁹ www.clinicaltrials.gov

e dei dipartimenti d'integrazione dell'assicurazione invalidità, la raccomandazione deve essere intesa, nella fase iniziale, come una determinazione della posizione per il controllo. Nell'ambito delle conseguenze a lungo termine nel contesto di una revisione delle rendite (AI e AINF in caso di malattia professionale) come valutazione effettiva.

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

Poiché i processi di guarigione si svolgono in un periodo di tempo molto lungo e possono essere associati solo a un incremento lento delle prestazioni, raccomandiamo di effettuare una perizia per chiarire le problematiche legate al pensionamento in caso di ristagno di una remissione non prima di 12 mesi dall'infezione.

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 a dopo il completamento delle misure acute e riabilitative.

8.2. Approccio interdisciplinare della perizia medico-assicurativa

Raccomandiamo di differenziare i casi con complicazioni d'organo accertate (tipicamente dopo un decorso grave della COVID-19) da quelli con fatigue in primo piano, PEM e limitazioni cognitive (tipicamente dopo un decorso lieve della COVID-19). Nel primo gruppo, le conseguenze a lungo termine sono di solito ben definite e riguardano i relativi sistemi d'organo, le limitazioni cognitive e le conseguenze neurologiche della terapia intensiva. Le limitazioni possono di solito essere oggettivate con gli strumenti diagnostici delle discipline corrispondenti ed è possibile attribuirne chiaramente la causalità.

Nei malati che lamentano sintomi persistenti, in particolare fatigue, post-exertional malaise e limitazioni cognitivi dopo la COVID-19 da lieve a non più di moderatamente grave, è necessario che esperto valuti attentamente la causalità, la gravità e quindi la capacità lavorativa, nonché le possibilità terapeutiche.

Raccomandiamo pertanto un accertamento interdisciplinare tramite EPOCA, che prevede una perizia ed eventuali valutazioni aggiuntive a seconda dei sintomi specifici (d'organo), nonché in un'anamnesi esterna legata al lavoro.

8.2.1. Perizia di base polidisciplinare

Se i disturbi persistono per più di 12 mesi (o in caso di convalescenza a seguito di un decorso grave dopo il completamento delle misure terapeutiche), 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 con la considerazione diagnostica differenziale di altre cause, 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) e PEM sono i sintomi più comunemente riferiti sul piano neuropsicologico (DGN 2022; Lopez-Leon 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/assicurata.

Nonostante le raccomandazioni iniziali di una task force internazionale costituita ad hoc dalla Società internazionale di neuropsicologia (Cysique 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 neurocognitiva associata all'infezione da COVID-19 (Peper and 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 Test della figura complessa di Rey (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	

TAP: Batteria di test per l'attenzione, WMS-R: Wechsler Memory Scale - versione rivista, VLMT: Test di apprendimento verbale e memoria, CERAD: The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, WCST: Wisconsin Card Sorting Test, TMT: Trail Making Test, SDMT: Symbol Digit Modalities Test, RWT: Test di fluenza verbale di Regensburg, FSS: Fatigue Severity Scale

*Se i dati risultanti da EPOCA o da esami clinici indicano 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). Si tratta del metodo più semplice per 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.

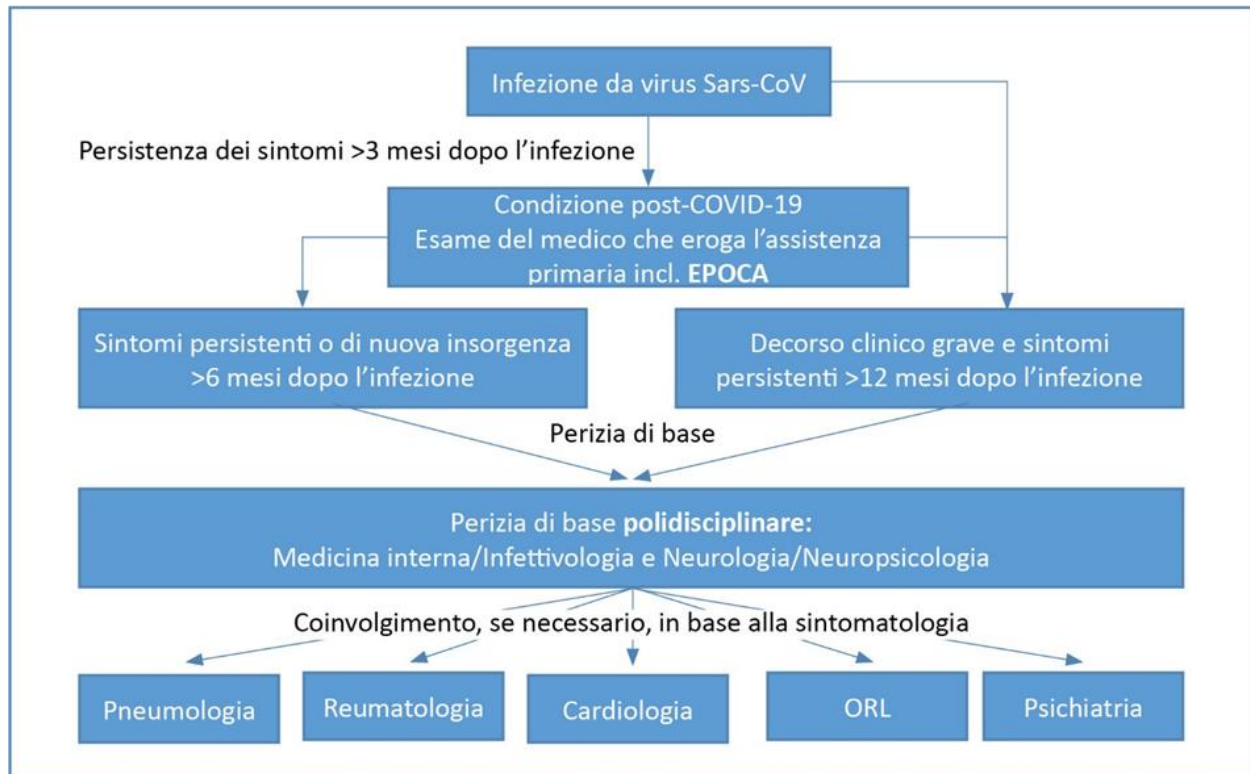
8.2.2. Coinvolgimento di periti di altre specialità in base alla sintomatologia

A seconda degli 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.

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 rilevante. 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

Figura 1

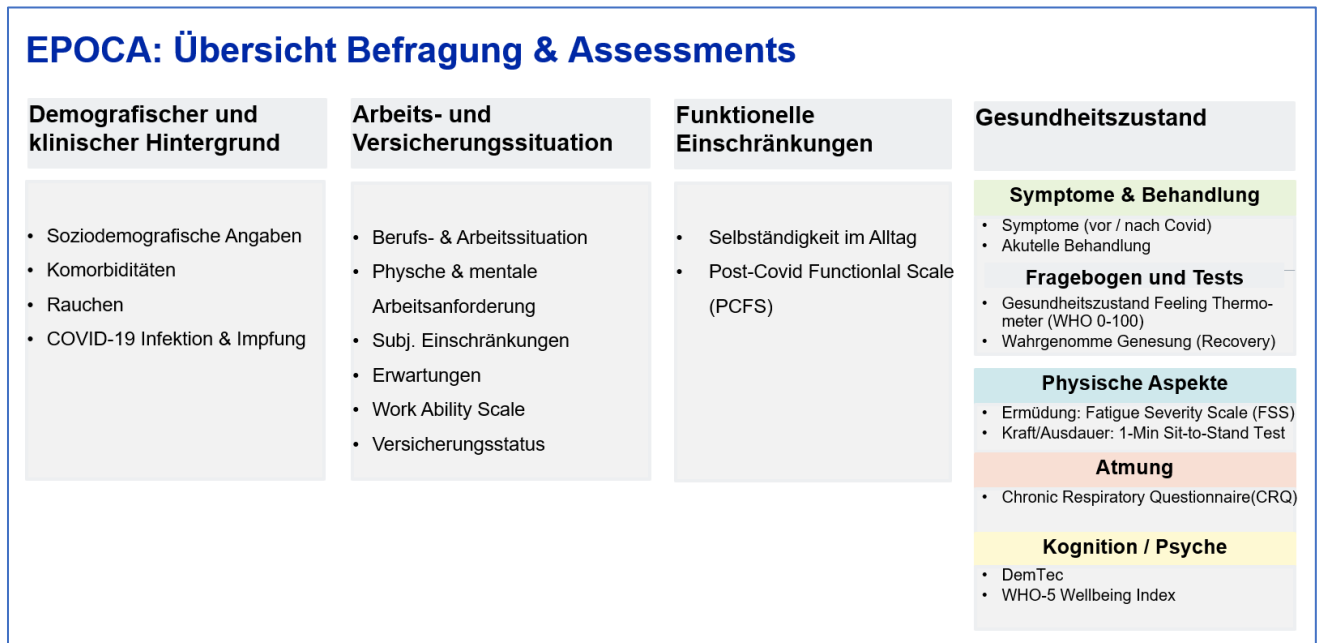


Figura 2 Svolgimento

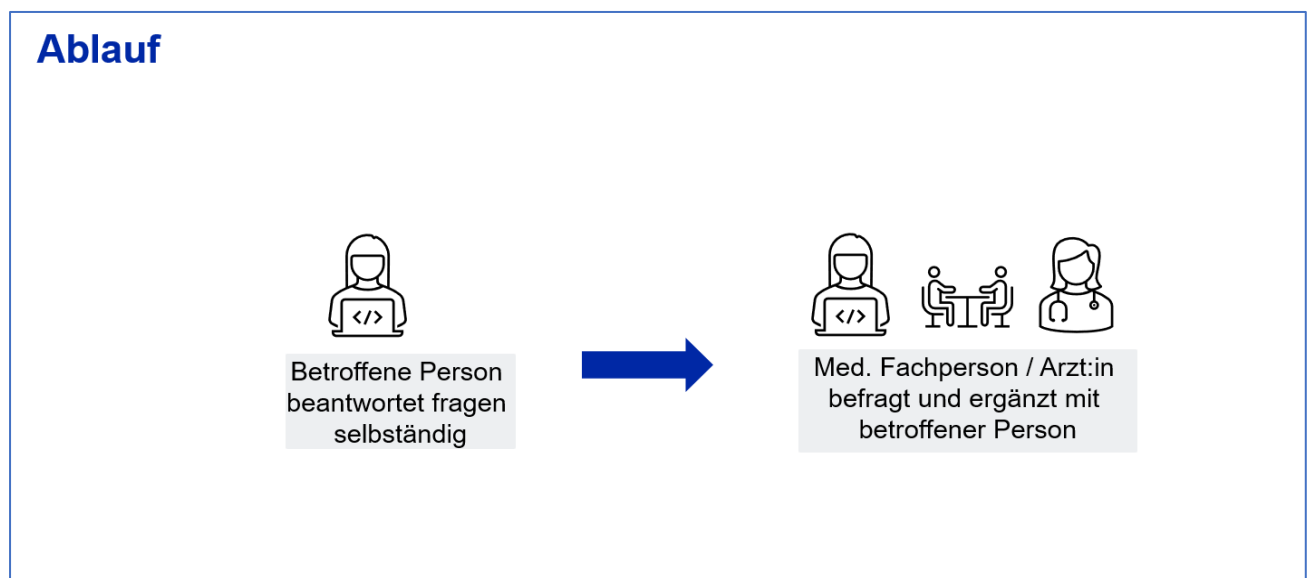


Figura 3 Diagramma di valutazione

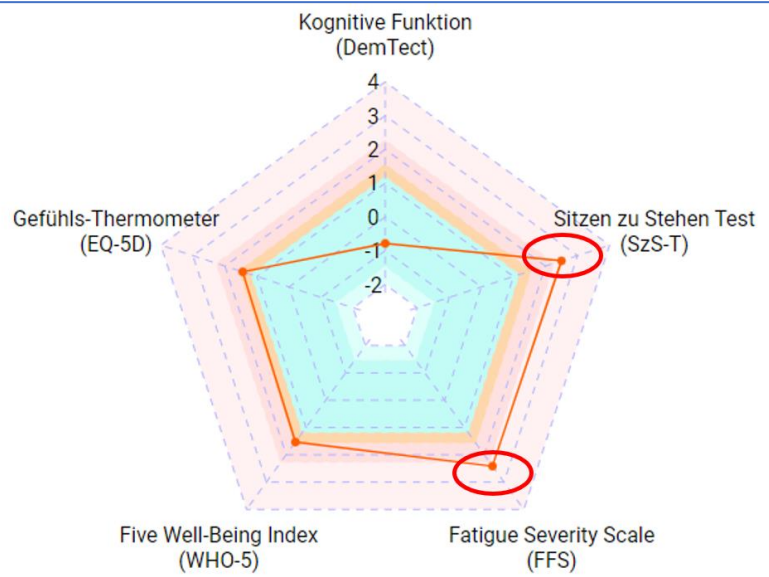
Beispiel:

Beeinträchtigt:

- Fatigue
- Kraft-Ausdauer
- Allg. & psychisches Wohlbefinden

Ressourcen:

- Kognitive Funktion



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

- Ahmadi Hekmatikar, Amir Hossein, João Batista Ferreira Júnior, Shahnaz Shahrbanian, and Katsuhiko Suzuki. 2022. "Functional and Psychological Changes after Exercise Training in Post-COVID-19 Patients Discharged from the Hospital: A PRISMA-Compliant Systematic Review." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(4).
- Ahmed, Ishtiaq, Rustem Mustafaoglu, Ipek Yeldan, Zeynal Yasaci, and Belgin Erhan. 2022. "Effect of Pulmonary Rehabilitation Approaches on Dyspnea, Exercise Capacity, Fatigue, Lung Functions, and Quality of Life in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 103(10):2051.
- Alberta-Health-Services. 2022. "Recovery & Rehabilitation After COVID-19: Resources for Health Professionals."
- Anon. n.d. "Long-Covid Symptoms Are Less Common Now than Earlier in the Pandemic - The Washington Post." Retrieved March 22, 2023 (<https://www.washingtonpost.com/health/2023/03/18/long-covid-less-likely/>).
- Antonelli, Michela, Rose S. Penfold, Jordi Merino, Carole H. Sudre, Erika Molteni, Sarah Berry, Liane S. Canas, Mark S. Graham, Kerstin Klaser, Marc Modat, Benjamin Murray, Eric Kerfoot, Liyuan Chen, Jie Deng, Marc F. Österdahl, Nathan J. Cheetham, David A. Drew, Long H. Nguyen, Joan Capdevila Pujol, Christina Hu, Somesh Selvachandran, Lorenzo Polidori, Anna May, Jonathan Wolf, Andrew T. Chan, Alexander Hammers, Emma L. Duncan, Tim D. Spector, Sebastien Ourselin, and Claire J. Steves. 2022. "Risk Factors and Disease Profile of Post-Vaccination SARS-CoV-2 Infection in UK Users of the COVID Symptom Study App: A Prospective, Community-Based, Nested, Case-Control Study." 22(1):43–55.
- Antonelli, Michela, Joan Capdevila Pujol, Tim D. Spector, Sebastien Ourselin, and Claire J. Steves. 2022. "Risk of Long COVID Associated with Delta versus Omicron Variants of SARS-CoV-2." *Lancet (London, England)* 399(10343):2263–64.
- Asaba, Eric, Michael Sy, Roi Charles Pineda, Rebecca Aldrich, Tetsuya Anzai, Peter Bontje, Urša Bratun, Lisette Farias, Maria Kapanadze, Lea Šuc, and Elisabet Åkesson. 2022. "Return to Work after COVID-19: An International Perspective." <https://doi.org/10.1080/14473828.2022.2045819>.
- Ballouz, Tala, Dominik Menges, Alexia Anagnostopoulos, Anja Domenghino, Hélène E. Aschmann, Anja Frei, Jan S. Fehr, and Milo A. Puhani. 2022. "Natural Course of Post COVID-19 Condition and Implications for Trial Design and Outcome Selection: A Population-Based Longitudinal Cohort Study." *MedRxiv* 2022.06.22.22276746.
- Blomberg, B. K. G. Mohn, K. A. Brokstad, F. Zhou, D. W. Linchusen, 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):1607–13.
- Blomberg, Bjørn, Kristin Greve Isdahl Mohn, Karl Albert Brokstad, Fan Zhou, Dagrún Waag Linchusen, Bent Are Hansen, Sarah Lartey, Therese Bredholt Onyango, Kanika Kuwelker, Marianne Sævik, Hauke Bartsch, Camilla Tøndel, Bård Reiakvam Kittang, Anders Madsen, Geir Bredholt, Juha Vahokoski, Elisabeth Berg Fjellveit, Amit Bansal, Mai Chi Trieu, Sonja Ljostveit, Jan Stefan Olofsson, Nina Ertesvåg, Helene Heitmann Sandnes, Anette Corydon, Hanne Søyland, Marianne Eidsheim, Kjerstin Jakobsen, Nina Guldseth, Synnøve Hauge, Rebecca Jane Cox, and Nina Langeland. 2021. "Long COVID in a Prospective Cohort of Home-Isolated Patients." *Nature Medicine*.
- Bornstein, Stefan R., Karin Voit-Bak, Timo Donate, Roman N. Rodionov, Raul R. Gainetdinov, Sergey Tselmin, Waldemar Kanczkowski, Gregor M. Müller, Martin Achleitner, Jun Wang, Julio Licinio, Michael Bauer, Allan H. Young, Sandrine Thuret, Nicole Bechmann, and Richard Straube. 2021. "Chronic Post-COVID-19 Syndrome and Chronic Fatigue Syndrome: Is There a Role for Extracorporeal Apheresis?" *Molecular Psychiatry* 27(1):34–37.
- Bull-Otterson, Lara, Sarah Baca, Sharon Saydah, Tegan K. Boehmer, Stacey Adjei, Simone Gray, and Aaron M. Harris. 2022. "Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021." *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 71(21):713–17.

- Calabrese, P. 2000. "Neuropsychologische Defizite Bei Entzündlichen Erkrankungen Des ZNS." Pp. 559–70 in *Lehrbuch der Klinischen Neuropsychologie.*, edited by W. Sturm, M. Herrmann, and C. W. Wallesch. Lisse, NL: Swets & Zeitlinger.
- Calabria, Marco, Carmen García-Sánchez, Nicholas Grunden, Catalina Pons, Juan Antonio Arroyo, Beatriz Gómez-Anson, Marina del Carmen Estévez García, Roberto Belvís, Noemí Morollón, Javier Vera Igual, Isabel Mur, Virginia Pomar, and Pere Domingo. 2022. "Post-COVID-19 Fatigue: The Contribution of Cognitive and Neuropsychiatric Symptoms." *Journal of Neurology* 269(8):3990–99.
- Carazo, Sara, Danuta M. Skowronski, Robert Laforce, Denis Talbot, Emilia L. Falcone, Denis Laliberté, Geoffroy Denis, Pierre Deshaies, Sandrine Hegg-Deloye, and Gaston De Serres. 2022. "Physical, Psychological and Cognitive Profile of Post-COVID Condition in Healthcare Workers, Quebec, Canada." *MedRxiv* 2022.03.08.22272057.
- Carfi, Angelo, Roberto Bernabei, and Francesco Landi. 2020. "Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19." *JAMA* 324(6):603.
- Chen, Chen, Spencer R. Hauptert, Lauren Zimmermann, Xu Shi, Lars G. Fritsche, and Bhramar Mukherjee. 2022. "Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review." *The Journal of Infectious Diseases* 226(9):1593–1607.
- Chen, Huan, Hangyu Shi, Xitong Liu, Tianheng Sun, Jiani Wu, and Zhishun Liu. 2022. "Effect of Pulmonary Rehabilitation for Patients With Post-COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Frontiers in Medicine* 9:175.
- Chmiel, C. 2022. "Long Covid/PASC (Post Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection)."
- Choutka, Jan, Viraj Jansari, Mady Hornig, and Akiko Iwasaki. 2022. "Unexplained Post-Acute Infection Syndromes." *Nature Medicine* 28(5):911–23.
- Clift, Ashley Kieran, Tom Alan Ranger, Martina Patone, Carol A. C. Coupland, Robert Hatch, Karen Thomas, Julia Hippisley-Cox, and Peter Watkinson. 2022. "Neuropsychiatric Ramifications of Severe COVID-19 and Other Severe Acute Respiratory Infections." *JAMA Psychiatry* 79(7):690–98.
- 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):219–33.
- Cysique, Lucette A., Emilia Łojek, Theodore Ching-Kong Cheung, Breda Cullen, Anna Rita Egbert, Jonathan Evans, Maite Garolera, Natalia Gawron, Hetta Gouse, Karolina Hansen, Paweł Holas, Sylwia Hyniewska, Ewa Malinowska, Bernice A. Marcopulos, Tricia L. Merkley, Jose A. Muñoz-Moreno, Clare Ramsden, Christian Salas, Sietske A. M. Sikkes, Ana Rita Silva, and Imane 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.
- Davis, Hannah E., Gina S. Assaf, Lisa McCorkell, Hannah Wei, Ryan J. Low, Yochai Re'em, Signe Redfield, Jared P. Austin, and Athena Akrami. 2021. "Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact." *EClinicalMedicine* 38:101019.
- Davis, Hannah E., Lisa McCorkell, Julia Moore Vogel, and Eric J. Topol. 2023. "Long COVID: Major Findings, Mechanisms and Recommendations." *Nature Reviews Microbiology* 2023 21:3 21(3):133–46.
- DEBEUF, Ruben, Eva Swinnen, Tine Plattiau, Ann De Smedt, Elisabeth De Waele, Stijn Roggeman, Marc Schiltz, David BECKWÉE, and Emma De Keersmaecker. 2022. "The Effect of Physical Therapy on Impairments in COVID-19 Patients from Intensive Care to Home Rehabilitation: A Rapid Review." *Journal of Rehabilitation Medicine* 54:jrm00242–jrm00242.
- DeMars J, O'Brien KK, Major A, Graham K, Goulding S, Brown DA, Gross D. 2022. "Recommendations for Employers, Insurers, Human Resource Professionals on Return to Work for People Living with Long COVID."
- DGN. 2022. "Neurologische Manifestationen Bei COVID-19 (Living Guideline) Der Kommission Leitlinien Der Deutschen Gesellschaft Für Neurologie (DGN) Unter Mitwirkung Der Am Konsensusprozess Beteiligten Fachgesellschaften Leitlinien Für Diagnostik Und Therapie in Der N."

- Díez-Cirarda, María, Miguel Yus, Natividad Gómez-Ruiz, Carmen Polidura, Lidia Gil-Martínez, Cristina Delgado-Alonso, Manuela Jorquera, Ulises Gómez-Pinedo, Jorge Matias-Guiu, Juan Arrazola, Jordi A. Matias-Guiu, Hospital Clínico, and San Carlos. 2022. "Multimodal Neuroimaging in Post-COVID Syndrome and Correlation with Cognition." *Brain*.
- 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*.
- 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."
- Finlay, John B., David H. Brann, Ralph Abi Hachem, David W. Jang, Allison D. Oliva, Tiffany Ko, Rupali Gupta, Sebastian A. Wellford, E. Ashley Moseman, Sophie S. Jang, Carol H. Yan, Hiroaki Matsunami, Tatsuya Tsukahara, Sandeep Robert Datta, and Bradley J. Goldstein. 2022. "Persistent Post-COVID-19 Smell Loss Is Associated with Immune Cell Infiltration and Altered Gene Expression in Olfactory Epithelium." *Science Translational Medicine* 14(676):eadd0484.
- Frei, Anja, Marco Kaufmann, Rebecca Amati, Audrey Butty Dettwiler, Viktor von Wyl, Anna Maria Annoni, Céline Pellaton, Giuseppe Pantaleo, Jan S. Fehr, Valérie D'Acremont, Murielle Bochud, Emiliano Albanese, Milo A. Puhan, and the Corona Immunitas Research Group. 2022. "Development of Hybrid Immunity during a Period of High Incidence of Infections with Omicron Subvariants: A Prospective Population Based Multi-Region Cohort Study." *MedRxiv* 2022.10.14.22281076.
- Fugazzaro, Stefania, Angela Contri, Otmen Esseroukh, Shaniko Kaleci, Stefania Croci, Marco Massari, Nicola Cosimo Facciolongo, Giulia Besutti, Mauro Iori, Carlo Salvarani, and Stefania Costi. 2022. "Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 19(9):5185.
- 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):826–41.
- García-Sánchez, Carmen, Marco Calabria, Nicholas Grunden, Catalina Pons, Juan Antonio Arroyo, Beatriz Gómez-Anson, Alberto Lleó, Daniel Alcolea, Roberto Belvis, Noemí Morollón, Isabel Mur, Virginia Pomar, and Pere Domingo. 2022. "Neuropsychological Deficits in Patients with Cognitive Complaints after COVID-19." *Brain and Behavior* 12(3):e2508.
- 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).
- Havervall, Sebastian, Axel Rosell, Mia Phillipson, Sara M. Mangsbo, Peter Nilsson, Sophia Hober, and Charlotte Thålin. 2021. "Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers." *JAMA*.
- Heesakkers, Hidde, Johannes G. Van Der Hoeven, Stijn Corsten, Inge Janssen, Esther Ewalds, Koen S. Simons, Brigitte Westerhof, Thijs C. D. Rettig, Crétien Jacobs, Susanne Van Santen, Arjen J. C. Slooter, Margaretha C. E. Van Der Woude, Mark Van Den Boogaard, and Marieke Zegers. 2022. "Clinical Outcomes Among Patients With 1-Year Survival Following Intensive Care Unit Treatment for COVID-19." *JAMA* 327(6):559–65.
- Heightman, Melissa, Jai Prashar, Toby E. Hillman, Michael Marks, Rebecca Livingston, Heidi A. Ridsdale, Robert Bell, Michael Zandi, Patricia McNamara, Alisha Chauhan, Emma Denny, Ronan Astin, Helen Purcell, Emily Attree, Lyth Hishmeh, Gordon Prescott, Rebecca Evans, Puja Mehta, Ewen Brennan, Jeremy S. Brown, Joanna Porter, Sarah Logan, Emma Wall, Hakim Moulay Dehbi, Stephen Cone, and Amitava Banerjee. 2021. "Post-COVID-19 Assessment in a Specialist Clinical Service: A 12-Month, Single-Centre, Prospective Study in 1325 Individuals." *BMJ Open Respiratory Research* 8(1):e001041.

- Huang, Lixue, Xia Li, Xiaoying Gu, Hui Zhang, LiLi Ren, Li Guo, Min Liu, Yimin Wang, Dan Cui, Yeming Wang, Xueyang Zhang, Lianhan Shang, Jingchuan Zhong, Xinming Wang, Jianwei Wang, and Bin Cao. 2022. "Health Outcomes in People 2 Years after Surviving Hospitalisation with COVID-19: A Longitudinal Cohort Study." *The Lancet Respiratory Medicine*.
- Huang, Lixue, Qun Yao, Xiaoying Gu, Qiongya Wang, Lili Ren, Yeming Wang, Ping Hu, Li Guo, Min Liu, Jiuyang Xu, Xueyang Zhang, Yali Qu, Yanqing Fan, Xia Li, Caihong Li, Ting Yu, Jiaan Xia, Ming Wei, Li Chen, Yanping Li, Fan Xiao, Dan Liu, Jianwei Wang, Xianguang Wang, and Bin Cao. 2021. "1-Year Outcomes in Hospital Survivors with COVID-19: A Longitudinal Cohort Study." *The Lancet* 398(10302):747–58.
- 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.
- Kahlert, Christian R., Carol Strahm, Sabine Güsewell, Alexia Cusini, Angela Brucher, Stephan Goppel, Elisabeth Möller, J. Carsten Möller, Manuela Ortner, Markus Ruetti, Reto Stocker, Danielle Vuichard-Gysin, Ulrike Besold, Allison McGeer, Lorenz Risch, Andrée Friedl, Matthias Schlegel, Pietro Vernazza, Stefan P. Kuster, Philipp Kohler, for the SURPRISE (SURveillance of infectious diseases among health PProfessionals In SwitzErland) Study Group, Ulrike Besold, Angela Brucher, Alexia Cusini, Thomas Egger, Andrée Friedl, Stephan Goppel, Fabian Grässli, Christian R. Kahlert, Joelle Keller, Simone Kessler, Philipp Kohler, Stefan P. Kuster, Onicio Leal, Eva Lemmenmeier, Allison McGeer, Dorette Meier Kleeb, Elisabeth Möller, J. Carsten Möller, Maja F. Müller, Vaxhid Musa, Manuela Ortner, Philip Rieder, Lorenz Risch, Markus Ruetti, Matthias Schlegel, Hans-Ruedi Schmid, Reto Stocker, Pietro Vernazza, Matthias von Kietzell, Danielle Vuichard-Gysin, and Benedikt Wiggli. 2023. "Post-Acute Sequelae After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection by Viral Variant and Vaccination Status: A Multicenter Cross-Sectional Study." *Clinical Infectious Diseases*.
- 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.
- Kerksieck, Philipp, Tala Ballouz, Sarah R. Haile, Celine Schumacher, Joanne Lacy, Anja Domenghino, Jan S. Fehr, Georg F. Bauer, Holger Dressel, Milo A. Puhan, and Dominik Menges. 2023. "Post COVID-19 Condition, Work Ability and Occupational Changes in a Population-Based Cohort." *The Lancet Regional Health - Europe* 0(0):100671.
- Kim, Yoonjung, Bitna-Ha, Shin Woo Kim, Hyun Ha Chang, Ki Tae Kwon, Sohyun Bae, and Soyoon Hwang. 2022. "Post-Acute COVID-19 Syndrome in Patients after 12 Months from COVID-19 Infection in Korea." *BMC Infectious Diseases* 22(1):1–12.
- Koczulla, A. R., and T. Ankermann. 2021. "S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID."
- Koczulla, A. R., T. Ankermann, U. Behrends, P. Berlit, S. Böing, F. Brinkmann, C. Franke, R. Glöckl, C. Gogoll, T. Hummel, J. Kronsbein, T. Maibaum, E. M. J. Peters, M. Pfeifer, T. Platz, M. Pletz, G. Pongratz, F. Powitz, K. F. Rabe, C. Scheibenbogen, A. Stallmach, M. Stegbauer, H. O. Wagner, C. Waller, H. Wirtz, A. Zeiher, and R. H. Zwick. 2022. "S1 Guideline Post-COVID/Long-COVID [S1-Leitlinie Post-COVID/Long-COVID]." *AWMF* 75(11):20–27.
- Kuodi, Paul, Yanay Gorelik, Hiba Zayyad, Ofir Wertheim, Karine Beiruti Wiegler, Kamal Abu Jabal, Amiel A. Dror, Saleh Nazzal, Daniel Glikman, and Michael Edelstein. 2022. "Association between BNT162b2 Vaccination and Reported Incidence of Post-COVID-19 Symptoms: Cross-Sectional Study 2020-21, Israel." *Npj Vaccines* 2022 7:1 7(1):1–8.
- Lee, Myoung-Hwa, Daniel P. Perl, Govind Nair, Wenxue Li, Dragan Maric, Helen Murray, Stephen J. Dodd, Alan P. Koretsky, Jason A. Watts, Vivian Cheung, Eliezer Masliah, Iren Horkayne-Szakaly, Robert Jones, Michelle N. Stram, Joel Moncur, Marco Hefti, Rebecca D. Folkherth, and Avindra Nath. 2021. "Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19." *New England Journal of Medicine* 384(5):481–83.
- Lee, Yonghyun, Pokkee Min, Seonggu Lee, and Shin Woo Kim. 2020. "Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients." *Journal of Korean Medical Science* 35(18):e174.

- Loesche, Michael, Elizabeth W. Karlson, Opeyemi Talabi, Guohai Zhou, Natalie Boutin, Rachel Atchley, Gideon Loevinsohn, Jun Bai Park Chang, Mohammad Hasdianda, Adetoun Okenla, Elizabeth Sampson, Haley Schram, Karen Magsipoc, Kirsten Goodman, Lauren Donahue, Maureen MacGowan, Lewis A. Novack, Petr Jarolim, Lindsey R. Baden, and Eric J. Nilles. 2022. "Longitudinal SARS-CoV-2 Nucleocapsid Antibody Kinetics, Seroreversion, and Implications for Seroepidemiologic Studies." *Emerging Infectious Diseases* 28(9):1859.
- Logue, Jennifer K., Nicholas M. Franko, Denise J. McCulloch, Dylan McConald, Ariana Magedson, Caitlin R. Wolf, and Helen Y. Chu. 2021. "Sequelae in Adults at 6 Months after COVID-19 Infection." *JAMA Network Open* 4(2).
- Lopez-Leon, Sandra, Talia Wegman-Ostrosky, Carol Perelman, Rosalinda Sepulveda, Paulina A. Rebolledo, Angelica Cuapio, and Sonia Villapol. 2021. "More than 50 Long-Term Effects of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Scientific Reports* 11(1):2021.01.27.21250617.
- Maiorana, Natale Vincenzo, Edoardo Nicolò Aiello, Barbara Poletti, Fabrizio Carusi, Angelica De Sandi, Matteo Guidetti, Roberto Prandin, Sara Marceglia, Nicola Ticozzi, Vincenzo Silani, Alberto Priori, and Roberta Ferrucci. 2023. "Relationship between Reaction Times and Post-COVID-19 Symptoms Assessed by a Web-Based Visual Detection Task." *Healthcare* 2023, Vol. 11, Page 284 11(3):284.
- Menges, Dominik, Tala Ballouz, Alexia Anagnostopoulos, Hélène E. Aschmann, Anja Domenghino, Jan S. Fehr, and Milo A. Puhan. 2021. "Burden of Post-COVID-19 Syndrome and Implications for Healthcare Service Planning: A Population-Based Cohort Study." *PLoS ONE* 16(7 July):e0254523.
- Michelen, Melina, Lakshmi Manoharan, Natalie Elkheir, Vincent Cheng, Andrew Dagens, Claire Hastie, Margaret O'Hara, Jake Suett, Dania Dahmash, Polina Bugaeva, Ishmeala Rigby, Daniel Munblit, Eli Harriss, Amanda Burls, Carole Foote, Janet Scott, Gail Carson, Piero Olliaro, Louise Sigfrid, and Charitini Stavropoulou. 2021. "Characterising Long COVID: A Living Systematic Review." *BMJ Global Health* 6(9):e005427.
- Misra, Shubham, Kavitha Kolappa, Manya Prasad, Divya Radhakrishnan, Kiran T. Thakur, Tom Solomon, Benedict Daniel Michael, Andrea Sylvia Winkler, Ettore Beghi, Alla Guekht, Carlos A. Pardo, Greta Karen Wood, Sherry Hsiang Yi Chou, Ericka L. Fink, Erich Schmutzhard, Amir Kheradmand, Fan Kee Hoo, Amit Kumar, Animesh Das, Achal K. Srivastava, Ayush Agarwal, Tarun Dua, and Kameshwar Prasad. 2021. "Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19." *Neurology* 97(23):E2269–81.
- Movsisyan, Mariam, Armine Chopikyan, Irina Kasparova, Gohar Hakobjanyan, Fabrice Carrat, Meline Sukiasyan, Marieta Rushanyan, Mariam Chalabyan, Sanobar Shariff, Burhan Kantawala, Anna Keshishyan, Alvard Hovhannisyan, Armine Hakobyan, Gayane Petrosyan, Armen Minasyan, Armen Muradyan, Arsene Mekinian, and Konstantin Yenkovyan. 2022. "Kinetics of Anti-Nucleocapsid IgG Response in COVID-19 Immunocompetent Convalescent Patients." *Scientific Reports* 2022 12:1 12(1):1–10.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2022. *COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19*.
- Nehme, Mayssam, Olivia Braillard, Gabriel Alcoba, Sigiriya Aebischer Perone, Delphine Courvoisier, François Chappuis, and Idris Guessous. 2020. "COVID-19 Symptoms: Longitudinal Evolution and Persistence in Outpatient Settings." *Annals of Internal Medicine* M20-5926.
- Nehme, Mayssam, Olivia Braillard, François Chappuis, Delphine S. Courvoisier, and Idris Guessous. 2021. "Prevalence of Symptoms More than Seven Months after Diagnosis of Symptomatic Covid-19 in an Outpatient Setting." *Annals of Internal Medicine* 174(9):1252–60.
- Nehme, Mayssam, Olivia Braillard, François Chappuis, Delphine S. Courvoisier, Laurent Kaiser, Paola M. Soccia, Jean Luc Reny, Frederic Assal, Guido Bondolfi, Agla   Tardin, Christophe Graf, Dina Zekry, Silvia Stringhini, Hervé Spechbach, Frederique Jacqueroiz, Julien Salamun, Frederic Lador, Matteo Coen, Thomas Agoritsas, Lamyae Benzakour, Riccardo Favale, Stéphane Genevay, Kim Lauper, Philippe Meyer, Nana K. Poku, Basile N. Landis, Stéphanie Baggio, Marw  ne Grira, José Sandoval, Julien Ehrsam, Simon Regard, Camille Genecand, Garance Kopp, Ivan Guerreiro, Gilles Allali, Pauline Vetter, and Idris Guessous. 2022. "One-Year Persistent Symptoms and Functional Impairment in SARS-CoV-2 Positive and Negative Individuals." *Journal of Internal Medicine* 292(1):103–15.

- Nehme, Mayssam, François Chappuis, Laurent Kaiser, Idris Guessous, Covicare Study, Pauline Vetter, François Chappuis, Laurent Kaiser, Idris Guessous, for the CoviCare Study Team, Mayssam Nehme, Pauline Vetter, Olivia Braillard, Frederic Assal, Frederic Lador, Ivan Guerreiro, Matteo Coen, Thomas Agoritsas, Jean-Luc Reny, Christophe Graf, Delphine S. Courvoisier, Lamyae Benzakour, Stéphane Genevay, Kim Lauper, Julien Salamun, Hervé Spechbach, Frederique Jacqueroz, Marwène Grira, Riccardo Favale, Guido Bondolfi, Aglaé Tardin, Paola M. Soccal, Dina Zekry, Silvia Stringhini, Philippe Meyer, Nana Kwabena Poku, Basile N. Landis, José Sandoval, Michael Bel, Damir Perisa, and François Chappuis. 2022. "Prevalence of Post-COVID Condition 12 Weeks After Omicron Infection Compared With Negative Controls and Association With Vaccination Status." *Clinical Infectious Diseases* 1–9.
- Nersesjan, Vardan, Lise Fonsmark, Rune H. B. Christensen, Moshgan Amiri, Charlotte Merie, Anne Mette Lebeck, Terese Katzenstein, Lia E. Bang, Jesper Kjærgaard, Daniel Kondziella, and Michael E. Benros. 2022. "Neuropsychiatric and Cognitive Outcomes in Patients 6 Months After COVID-19 Requiring Hospitalization Compared With Matched Control Patients Hospitalized for Non-COVID-19 Illness." *JAMA Psychiatry* 79(5):486–97.
- NICE. 2022. "COVID-19 Rapid Guideline: Managing COVID-19."
- Nittas, Vasileios, Manqi Gao, Erin A. West, Tala Ballouz, Dominik Menges, Sarah Wulf Hanson, and Milo Alan Puhan. 2022. "Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review." *Public Health Reviews* 43:5.
- Novak, Peter, Shibani S. Mukerji, Haitham S. Alabsi, David Systrom, Sadie P. Marciano, Donna Felsenstein, William J. Mullally, and David M. Pilgrim. 2022. "Multisystem Involvement in Post-Acute Sequelae of Coronavirus Disease 19." *Annals of Neurology* 91(3):367–79.
- Peper, Martin, and Juliana Schott. 2021. "Neuropsychological Disorders in Coronavirus-Associated Diseases: Clinical Presentation, Assessment and Rehabilitation." *Zeitschrift Fur Neuropsychologie* 32(4):195–221.
- Prem, Bernhard, David T. Liu, Gerold Besser, Gunjan Sharma, Laura E. Dultinger, Sissy V. Hofer, Martina M. Matiasczyk, Bertold Renner, and Christian A. Mueller. 2022. "Long-Lasting Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 279(7):3485–92.
- Raman, Betty, David A. Bluemke, Thomas F. Lüscher, and Stefan Neubauer. 2022. "Long COVID: Post-Acute Sequelae of COVID-19 with a Cardiovascular Focus." *European Heart Journal* 43(11):1157–72.
- Ramos-Casals, Manuel, Pilar Brito-Zerón, and Xavier Mariette. 2021. "Systemic and Organ-Specific Immune-Related Manifestations of COVID-19." *Nature Reviews. Rheumatology* 17(6):315.
- Reina-Gutiérrez, Sara, Ana Torres-Costoso, Vicente Martínez-Vizcaíno, Sergio Núñez de Arenas-Arroyo, Rubén Fernández-Rodríguez, and Diana P. Pozuelo-Carrascosa. 2021. "Effectiveness of Pulmonary Rehabilitation in Interstitial Lung Disease, Including Coronavirus Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 102(10):1989-1997.e3.
- Reinhardt, Gesine, Peter E. H. Schwarz, and Lorenz Harst. 2021. "Non-Use of Telemedicine: A Scoping Review." *Health Informatics Journal* 27(4).
- Sarah, Authors, Wulf Hanson, Cristiana Abbafati, Prof Joachim G. Aerts, Ziyad Al Aly, Charlie Ashbaugh, Tala Ballouz, Oleg Blyuss, Polina Bobkova, Emma Castro, Suman Chakrabarti, James K. Collins, Xiaochen Dai, Samuel B. Ewald, Alize J. Ferrari, Abraham D. Flaxman, and Nancy Fullman. 2022. "A Global Systematic Analysis of the Occurrence, Severity, and Recovery Pattern of Long COVID in 2020 and 2021."
- Schlemmer, Frédéric, Simon Valentin, Laurent Boyer, Anne Guillaumot, François Chabot, Clairelyne Dupin, Pierre Le Guen, Gwenaél Lorillon, Anne Bergeron, Damien Basille, Julia Delomez, Claire Andrejak, Valentine Bonnefoy, Hélène Goussault, Jean-Baptiste Assié, Pascaline Choinier, Anne-Marie Ruppert, Jacques Cadranel, Maria Chiara Mennitti, Mehdi Roumila, Charlotte Colin, Sven Günther, Olivier Sanchez, Thomas Gille, Lucile Sésé, Yurdagul Uzunhan, Morgane Faure, Maxime Patout, Capucine Morelot-Panzini, Pierantonio Laveneziana, Maeva Zysman, Elodie Blanchard, Chantal Raherison-Semjen, Violaine Giraud, Etienne Giroux-Leprieur, Stéphanie Habib, Nicolas Roche, Anh Tuan Dinh-Xuan, Islem Sifaoui, Pierre-Yves Brillet, Camille Jung, Emmanuelle Boutin, Richard Layese, Florence Canoui-Poitrine, and Bernard Maitre. 2023. "Respiratory Recovery Trajectories after Severe-to-Critical COVID-19: A 1-Year Prospective Multicentre Study." *European Respiratory Journal* 2201532.

- Sigfrid, Louise, Thomas M. Drake, Ellen Pauley, Edwin C. Jesudason, Piero Olliaro, Wei Shen Lim, Annelies Gillesen, Colin Berry, David J. Lowe, Joanne McPeake, Nazir Lone, Daniel Munblit, Muge Cevik, Anna Casey, Peter Bannister, Clark D. Russell, Lynsey Goodwin, Antonia Ho, Lance Turtle, Margaret E. O'Hara, Claire Hastie, Chloe Donohue, Rebecca G. Spencer, Cara Donegan, Alison Gummery, Janet Harrison, Hayley E. Hardwick, Claire E. Hastie, Gail Carson, Laura Merson, J. Kenneth Baillie, Peter Openshaw, Ewen M. Harrison, Annemarie B. Docherty, Malcolm G. Semple, and Janet T. Scott. 2021. "Long Covid in Adults Discharged from UK Hospitals after Covid-19: A Prospective, Multicentre Cohort Study Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol." *The Lancet Regional Health - Europe* 8:100186.
- Sneller, Michael C., C. Jason Liang, Adriana R. Marques, Joyce Y. Chung, Sujata M. Shanbhag, Joseph R. Fontana, Haniya Raza, Onyi Okeke, Robin L. Dewar, Bryan P. Higgins, Katie Tolstenko, Richard W. Kwan, Kathleen R. Gittens, Catherine A. Seamon, Genevieve McCormack, Jacob S. Shaw, Grace M. Okpali, Melissa Law, Krittin Trihemasava, Brooke D. Kennedy, Victoria Shi, J. Shawn Justement, Clarisa M. Buckner, Jana Blazkova, Susan Moir, Tae Wook Chun, and H. Clifford Lane. 2022. "A Longitudinal Study of COVID-19 Sequelae and Immunity: Baseline Findings." *Annals of Internal Medicine* 175(7):969–79.
- Sonnweber, Thomas, Sabina Sahanic, Alex Pizzini, Anna Luger, Christoph Schwabl, Bettina Sonnweber, Katharina Kurz, Sabine Koppelstätter, David Haschka, Verena Petzer, Anna Boehm, Magdalena Aichner, Piotr Tymoszuk, Daniela Lener, Markus Theurl, Almut Lorscheid-Köhler, Amra Tancevski, Anna Schapfl, Marc Schaber, Richard Hilbe, Manfred Nairz, Bernhard Puchner, Doris Hüttenberger, Christoph Tschurtschenthaler, Malte Aßhoff, Andreas Peer, Frank Hartig, Romuald Bellmann, Michael Joannidis, Can Gollmann-Tepeköylü, Johannes Holfeld, Gudrun Feuchtner, Alexander Egger, Gregor Hoermann, Andrea Schroll, Gernot Fritsche, Sophie Wildner, Rosa Bellmann-Weiler, Rudolf Kirchmair, Raimund Helbok, Helmut Prosch, Dietmar Rieder, Zlatko Trajanoski, Florian Kronenberg, Ewald Wöll, Günter Weiss, Gerlig Widmann, Judith Löffler-Ragg, and Ivan Tancevski. 2021. "Cardiopulmonary Recovery after COVID-19: An Observational Prospective Multicentre Trial." *European Respiratory Journal* 57(4).
- Spudich, Serena, and Avindra Nath. 2022. "Nervous System Consequences of COVID-19." *Science* 375(6578):267–69.
- Subramanian, Anuradhaa, Krishnarajah Nirantharakumar, Sarah Hughes, Puja Myles, Tim Williams, Krishna M. Gokhale, Tom Taverner, Joht Singh Chandan, Kirsty Brown, Nikita Simms-Williams, Anoop D. Shah, Megha Singh, Farah Kidy, Kelvin Okoth, Richard Hotham, Nasir Bashir, Neil Cockburn, Siang Ing Lee, Grace M. Turner, Georgios V. Gkoutos, Olalekan Lee Aiyegbusi, Christel McMullan, Alastair K. Denniston, Elizabeth Sapey, Janet M. Lord, David C. Wraith, Edward Leggett, Clare Iles, Tom Marshall, Malcolm J. Price, Steven Marwaha, Elin Haf Davies, Louise J. Jackson, Karen L. Matthews, Jenny Camaradou, Melanie Calvert, and Shamil Haroon. 2022. "Symptoms and Risk Factors for Long COVID in Non-Hospitalized Adults." *Nature Medicine* 2022 28:8 28(8):1706–14.
- Sungnak, Waradon, Ni Huang, Christophe Bécavin, Marijn Berg, Rachel Queen, Monika Litvinukova, Carlos Talavera-López, Henrike Maatz, Daniel Reichart, Fotios Sampaziotis, Kaylee B. Worlock, Masahiro Yoshida, Josephine L. Barnes, Nicholas E. Banovich, Pascal Barbry, Alvis Brazma, Joseph Collin, Tushar J. Desai, Thu Elizabeth Duong, Oliver Eickelberg, Christine Falk, Michael Farzan, Ian Glass, Ravindra K. Gupta, Muzlifah Haniffa, Peter Horvath, Norbert Hubner, Deborah Hung, Naftali Kaminski, Mark Krasnow, Jonathan A. Kropski, Malte Kuhnemund, Majlinda Lako, Haeock Lee, Sylvie Leroy, Sten Linnarson, Joakim Lundeberg, Kerstin B. Meyer, Zhichao Miao, Alexander V. Misharin, Martijn C. Nawijn, Marko Z. Nikolic, Michela Nosedà, Jose Ordoñas-Montanes, Gavin Y. Oudit, Dana Pe'er, Joseph Powell, Steve Quake, Jay Rajagopal, Purushothama Rao Tata, Emma L. Rawlins, Aviv Regev, Paul A. Reyfman, Orit Rozenblatt-Rosen, Kourosh Saeb-Parsy, Christos Samakovlis, Herbert B. Schiller, Joachim L. Schultze, Max A. Seibold, Christine E. Seidman, Jonathan G. Seidman, Alex K. Shalek, Douglas Shepherd, Jason Spence, Avi Spira, Xin Sun, Sarah A. Teichmann, Fabian J. Theis, Alexander M. Tsankov, Ludovic Vallier, Maarten van den Berge, Jeffrey Whitsett, Ramnik Xavier, Yan Xu, Laure Emmanuelle Zaragosi, Darin Zerti, Hongbo Zhang, Kun Zhang, Mauricio Rojas, and Francisco Figueiredo. 2020. "SARS-CoV-2 Entry Factors Are Highly Expressed in Nasal Epithelial Cells Together with Innate Immune Genes." *Nature Medicine* 26(5):681–87.

- Taquet, Maxime, John R. Geddes, Masud Husain, Sierra Luciano, and Paul J. Harrison. 2021. "6-Month Neurological and Psychiatric Outcomes in 236 379 Survivors of COVID-19: A Retrospective Cohort Study Using Electronic Health Records." *The Lancet Psychiatry* 8(5):416–27.
- Tsampasian, Vasiliki, Hussein Elghazaly, Rahul Chattopadhyay, Maciej Debski, Phyu Naing, Pankaj Garg, Allan Clark, Eleana Ntatsaki, Ma ;. Vassilios, and S. Vassiliou. 2023. "Risk Factors Associated With Post–COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA Internal Medicine*.
- Ursini, Francesco, Jacopo Ciaffi, Luana Mancarella, Lucia Lisi, Veronica Brusi, Carlotta Cavallari, Martina D’Onghia, Anna Mari, Elena Borlandelli, Jacopo Faranda Cordella, Micaela La Regina, Pasquale Viola, Piero Ruscitti, Marco Miceli, Roberto De Giorgio, Nicola Baldini, Claudio Borghi, Alessandro Gasbarrini, Annamaria Iagnocco, Roberto Giacomelli, Cesare Faldini, Maria Paola Landini, and Riccardo Meliconi. 2021. "Original Research: Fibromyalgia: A New Facet of the Post-COVID-19 Syndrome Spectrum? Results from a Web-Based Survey." *RMD Open* 7(3):1735.
- Vernon, Suzanne D., Megan Hartle, Karen Sullivan, Jennifer Bell, Saeed Abbaszadeh, Derya Unutmaz, and Lucinda Bateman. 2023. "Post-Exertional Malaise among People with Long COVID Compared to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)." *Work (Reading, Mass.)* 74(4):1–8.
- Vieira, Aléxia Gabriela da Silva, Ana Carolina Pereira Nunes Pinto, Bianca Maria Schneider Pereira Garcia, Raquel Afonso Caserta Eid, Caroline Gomes Mól, and Ricardo Kenji Nawa. 2022. "Telerehabilitation Improves Physical Function and Reduces Dyspnoea in People with COVID-19 and Post-COVID-19 Conditions: A Systematic Review." *Journal of Physiotherapy* 68(2):90–98.
- Vos, Theo, Sarah Wulf Hanson, Cristiana Abbafati, Joachim G. Aerts, Ziyad Al-Aly, Charlie Ashbaugh, Tala Ballouz, Oleg Blyuss, Polina Bobkova, Gouke Bonsel, Svetlana Borzakova, Danilo Buonsenso, Denis Butnaru, Austin Carter, Helen Chu, Cristina De Rose, Mohamed Mustafa Diab, Emil Ekbom, Maha El Tantawi, Victor Fomin, Robert Frithiof, Aysylu Gamirova, Petr V. Glybochko, Juanita A. Haagsma, Shaghayegh Haghjooy Javanmard, Erin B. Hamilton, Gabrielle Harris, Majanka H. Heijenbrok-Kal, Raimund Helbok, Merel E. Hellemons, David Hillus, Susanne M. Huijts, Michael Hultström, Waasila Jassat, Florian Kurth, Ing Marie Larsson, Miklós Lipcsey, Chelsea Liu, Callan D. Loflin, Andrei Malinovsky, Wenhui Mao, Lyudmila Mazankova, Denise McCulloch, Dominik Menges, Noushin Mohammadifard, Daniel Munblit, Nikita A. Nekliudov, Osondu Ogbuaji, Ismail M. Osmanov, José L. Peñalvo, Maria Skaalum Petersen, Milo A. Puhan, Mujibur Rahman, Verena Rass, Nickolas Reinig, Gerard M. Ribbers, Antonia Ricchiuto, Sten Rubertsson, Elmira Samitova, Nizal Sarrafzadegan, Anastasia Shikhaleva, Kyle E. Simpson, Dario Sinatti, Joan B. Soriano, Ekaterina Spiridonova, Fridolin Steinbeis, Andrey A. Svistunov, Piero Valentini, Brittney J. Van De Water, Rita Van Den Berg-Emons, Ewa Wallin, Martin Witzgenrath, Yifan Wu, Hanzhang Xu, Thomas Zoller, Christopher Adolph, James Albright, Joanne O. Amlag, Aleksandr Y. Aravkin, Bree L. Bang-Jensen, Catherine Bisignano, Rachel Castellano, Emma Castro, Suman Chakrabarti, James K. Collins, Xiaochen Dai, Farah Daoud, Carolyn Dapper, Amanda Deen, Bruce B. Duncan, Megan Erickson, Samuel B. Ewald, Alize J. Ferrari, Abraham D. Flaxman, Nancy Fullman, Amiran Gamkrelidze, John R. Giles, Gaorui Guo, Simon I. Hay, Jiawei He, Monika Helak, Erin N. Hulland, Maia Kereselidze, Kris J. Krohn, Alice Lazzar-Atwood, Akiaja Lindstrom, Rafael Lozano, Deborah Carvalho Malta, Johan Månsson, Ana M. Mantilla Herrera, Ali H. Mokdad, Lorenzo Monasta, Shuhei Nomura, Maja Pasovic, David M. Pigott, Robert C. Reiner, Grace Reinke, Antonio Luiz P. Ribeiro, Damian Francesco Santomauro, Aleksei Sholokhov, Emma Elizabeth Spurlock, Rebecca Walcott, Ally Walker, Charles Shey Wiysonge, Peng Zheng, Janet Prvu Bettger, and Christopher J. L. Murray. 2022. "Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021." *JAMA* 328(16):1604–15.
- Weich, Scott. 2022. "Mental Health after Covid-19." *The BMJ* 376:o326.

- Wenzel, Jan, Josephine Lampe, Helge Müller-Fielitz, Raphael Schuster, Marietta Zille, Kristin Müller, Markus Krohn, Jakob Körbelin, Linlin Zhang, Ümit Özorhan, Vanessa Neve, Julian U. G. Wagner, Denisa Bojkova, Mariana Shumliakivska, Yun Jiang, Anke Fähnrich, Fabian Ott, Valentin Sencio, Cyril Robil, Susanne Pfefferle, Florent Sauve, Caio Fernando Ferreira Coêlho, Jonas Franz, Frauke Spiecker, Beate Lembrich, Sonja Binder, Nina Feller, Peter König, Hauke Busch, Ludovic Collin, Roberto Villaseñor, Olaf Jöhren, Hermann C. Altmeyden, Manolis Pasparakis, Stefanie Dimmeler, Jindrich Cinatl, Klaus Püschel, Matija Zelic, Dimitry Ofengeim, Christine Stadelmann, François Trottein, Ruben Nogueiras, Rolf Hilgenfeld, Markus Glatzel, Vincent Prevot, and Markus Schwaninger. 2021. "The SARS-CoV-2 Main Protease Mpro Causes Microvascular Brain Pathology by Cleaving NEMO in Brain Endothelial Cells." *Nature Neuroscience* 24(11):1522–33.
- Whitaker, Matthew, Joshua Elliott, Marc Chadeau-Hyam, Steven Riley, Ara Darzi, Graham Cooke, Helen Ward, and Paul Elliott. 2022. "Persistent COVID-19 Symptoms in a Community Study of 606,434 People in England." *Nature Communications* 2022 13:1 13(1):1–10.
- World Health Organization. 2021. "A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus 6." (October).
- Wu, Xiaojun, Xiaofan Liu, Yilu Zhou, Hongying Yu, Ruiyun Li, Qingyuan Zhan, Fang Ni, Si Fang, Yang Lu, Xuhong Ding, Hailing Liu, Rob M. Ewing, Mark G. Jones, Yi Hu, Hanxiang Nie, and Yihua Wang. 2021. "3-Month, 6-Month, 9-Month, and 12-Month Respiratory Outcomes in Patients Following COVID-19-Related Hospitalisation: A Prospective Study." *The Lancet Respiratory Medicine* 9(7):747–54.
- Xie, Yan, Evan Xu, and Ziyad Al-Aly. 2022. "Risks of Mental Health Outcomes in People with Covid-19: Cohort Study." *The BMJ* 376:e068993.
- Xie, Yan, Evan Xu, Benjamin Bowe, and Ziyad Al-Aly. 2022. "Long-Term Cardiovascular Outcomes of COVID-19." *Nature Medicine* 2022 1–8.
- Zhou, Shaojiong, Tao Wei, Xiaoduo Liu, Yufei Liu, Weiyi Song, Xinwei Que, Yi Xing, Zhibin Wang, and Yi Tang. n.d. "Causal Effects of COVID-19 on Structural Changes in Specific Brain Regions: A Mendelian Randomization Study."

Allegato: Raccomandazioni di riabilitazione e misure di integrazione dell'AI

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), UK

COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19¹⁰

Fase	Raccomandazione	Classificazione NICE (cap.)*
Pianificazione della riabilitazione	Dopo una valutazione completa, si passa alla pianificazione delle misure di trattamento coinvolgendo la persona interessata. Insieme a quella dell'autogestione, si dovrebbero discutere anche le tre opzioni sotto indicate, fruibili nei pressi del luogo di residenza: <ul style="list-style-type: none"> – Rinvio a un centro sanitario per l'assistenza di base o a un centro di riabilitazione multidisciplinare – Rinvio per una valutazione multidisciplinare – Rinvio per ulteriori accertamenti. 	Raccomandato (cap. 5.0)
	Va considerato l'impatto complessivo dei sintomi sulla quotidianità della persona interessata, anche se ciascun sintomo, considerato singolarmente, non richiederebbe misure o accertamenti specifici. È buona norma analizzare l'andamento complessivo dei sintomi, considerando che spesso possono mostrare fluttuazioni e che richiedono misure diverse nei diversi momenti del processo di guarigione.	Raccomandato (cap. 5.0)
Autogestione e autoaiuto /	Assistenza e informazioni sull'autogestione sulla base di una valutazione completa: <ul style="list-style-type: none"> – Illustrare le modalità di autogestione dei sintomi fissando obiettivi realistici. – Definire persone di riferimento che possano rispondere a domande sui sintomi e fornire assistenza nell'autogestione. – Fornire indicazioni su guide e gruppi di autoaiuto. – Fornire informazioni sulla sintomatologia già esistente o su eventuali nuovi sintomi correlati alla condizione post-COVID-19 che la persona interessata possa condividere con i familiari. – Fornire supporto alla persona interessata nel concordare con il datore di lavoro o con l'istituto di formazione un possibile ritorno graduale all'attività lavorativa o di formazione di base e continua. 	Raccomandato (cap. 6.1)
	Riabilitazione multidisciplinare	Impiego di misure multidisciplinari che tengano conto degli aspetti fisici, psicologici e psichiatrici. Garanzia di un'accurata valutazione dei sintomi, in modo da accertare eventuali limiti riabilitativi prima di intraprendere il percorso. Elaborare con la persona interessata (ed eventualmente con i familiari) un piano di riabilitazione ben documentato che includa quanto segue: <ul style="list-style-type: none"> – Misure riabilitative basate sulla valutazione – Supporto alla persona nella definizione e nel raggiungimento degli obiettivi – Supporto alla persona nella gestione dei sintomi, e nelle modalità di autogestione qualora tali sintomi dovessero peggiorare o cambiare.
	Incoraggiare le persone interessate a documentare gli obiettivi raggiunti e le variazioni della sintomatologia. Dopo 4 settimane di sintomi da Covid-19 o post-Covid-19 persistenti nei bambini e negli adolescenti, valutare la possibilità di rivolgersi a uno specialista.	Raccomandato con riserva (cap. 6.2)
	Fornire supporto aggiuntivo alle persone particolarmente vulnerabili, ad es. persone anziane e con esigenze sociali complesse. Considerare interventi aggiuntivi, come ricovero temporaneo, pianificazione delle cure e sostegno volto a ridurre l'isolamento sociale, la solitudine e il senso di perdita.	Raccomandato previo consenso (cap 6.2)
Controllo del decorso e adattamento delle misure riabilitative	Occorre discutere con la persona interessata i seguenti aspetti: <ul style="list-style-type: none"> – Con quale frequenza viene eseguito il controllo del decorso? – Quali sono le specialità coinvolte? – Il controllo viene effettuato in loco o tramite telemedicina? In questo contesto occorre considerare le esigenze, l'insorgenza di sintomi (esistenti/nuovi) con i relativi effetti e la possibilità della persona interessata di discutere della situazione in loco o tramite telemedicina.	Raccomandato (cap 7.0)

¹⁰ Tradotto dal tedesco da DocWorld AG, ottobre del 2023. [NICE/Covid-19](#), luglio 2023

	I sintomi di nuova insorgenza che richiedono accertamenti devono essere identificati tempestivamente.	Raccomandato previo consenso (cap. 7.0)
	L'interruzione delle misure riabilitative deve essere discussa con la persona interessata tenendo conto delle sue esigenze, degli obiettivi e del contesto sociale.	Raccomandato (cap 7.0)
Scambio di informazioni	Lo scambio tempestivo di informazioni e l'assistenza integrata devono essere agevolati da un efficiente accesso interistituzionale alla cartella medica della persona interessata e da colloqui multidisciplinari (virtuali o in presenza).	Raccomandato (cap 8.0)
	Le persone interessate devono ricevere le copie dei referti delle procedure di imaging, degli interventi medici, dei piani terapeutici e della prescrizione medica.	Raccomandato previo consenso (cap. 8.0)
	La continuità del terapeuta o del team di trattamento è un aspetto fondamentale e dovrebbe essere garantita, ove possibile, da un unico referente, ad es. medico di famiglia, case manager, responsabile della riabilitazione, terapeuta di riferimento ecc.	Raccomandato (cap 8.0)
Organizzazione/attuazione delle misure riabilitative	Devono essere coinvolti team di trattamento multidisciplinari, che saranno così in grado di valutare i sintomi fisici e mentali e condurre ulteriori test ed esami. Data la possibile varietà dei sintomi, questi team di trattamento dovrebbero possibilmente essere diretti da un medico qualificato che abbia contatti diretti con diversi specialisti.	Raccomandato (cap 9.0)
	Si dovrebbe garantire l'accesso a team di trattamento multidisciplinari integrati. I professionisti della salute devono avere conoscenze approfondite in materia di fatica cronica e malattie respiratorie. Il team di trattamento deve comprendere specialisti dei seguenti settori (elenco non esaustivo): – Fisioterapia – Ergoterapia – Psicologia clinica e psichiatria – Medicina riabilitativa	Raccomandato (cap 9.0)
	Promozione del confronto tra centri specializzati e medici di base in relazione alle competenze nell'ambito della valutazione e delle misure di trattamento, ad es. il 1-minute-sit-to-stand test o esercizi di terapia respiratoria.	Raccomandato previo consenso (cap 9.0)
	I percorsi di trattamento integrati devono essere armonizzati e coordinati tra medici di base locali (medico di famiglia, fisioterapia ambulatoriale ecc.), istituti di riabilitazione, specialisti e istituti di salute mentale.	Raccomandato (cap 9.0)

*Classificazione NICE:

- *Raccomandato (recommendation)*: sussiste un elevato livello di evidenza che i vantaggi dell'intervento superino nettamente gli svantaggi
- *Raccomandato con riserva (conditional recommendation)*: è molto probabile che i vantaggi attesi dell'intervento superino gli svantaggi.
- *Raccomandato previo consenso*: la raccomandazione si basa sul consenso degli esperti, poiché le prove disponibili sono troppo poche, ma gli esperti ritengono importante formulare una raccomandazione.

2. Percorso riabilitativo e raccomandazioni per il reinserimento professionale

Un esempio di come si svolge la riabilitazione lavorativa delle persone con condizione post-COVID-19 in Canada emerge dal cosiddetto modello di riabilitazione di Alberta (vedere figura 1), in cui dopo una fase di riabilitazione intensiva, ogni 4 settimane la persona incaricata del caso (ad es. il medico di famiglia o il case manager) discute con la persona interessata delle sue condizioni di salute, della situazione sul posto di lavoro e nella vita quotidiana, coordinando quindi i necessari adattamenti medici e professionali. Parallelamente si attua un programma di esercizi a domicilio, altamente strutturato e studiato ad hoc per i sintomi primari.

Secondo i responsabili del programma, nella maggior parte dei casi tra la persona interessata, i familiari e i datori di lavoro regna grande incertezza, e questo complica enormemente la possibilità di una comunicazione tempestiva, regolare e coordinata tra gli attori coinvolti. L'ideale sarebbe che queste attività venissero coordinate da un medico di famiglia, un case manager o un incaricato degli enti pagatori.

Nel frattempo un gruppo di lavoro canadese ha stilato una serie di raccomandazioni concrete per il reintegro professionale in un opuscolo destinato ai datori di lavoro e ai professionisti delle assicurazioni e della salute (Figura 2) ¹¹.

Figura 1

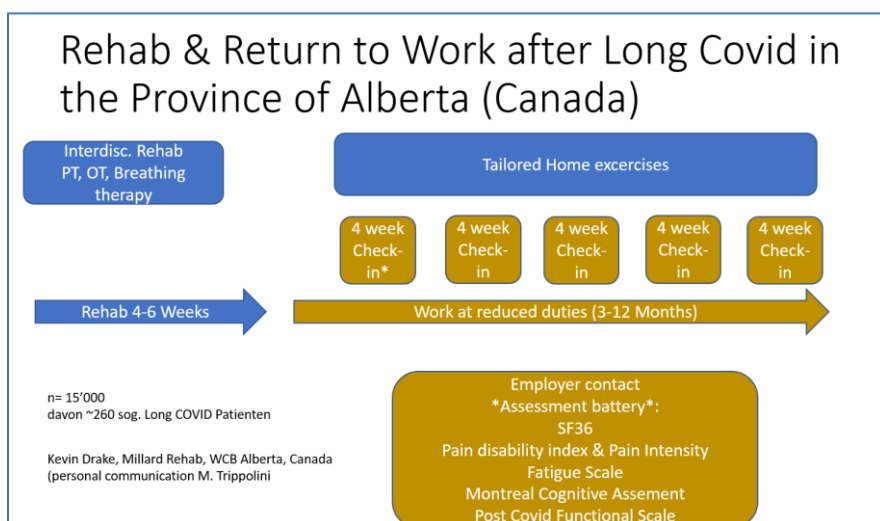
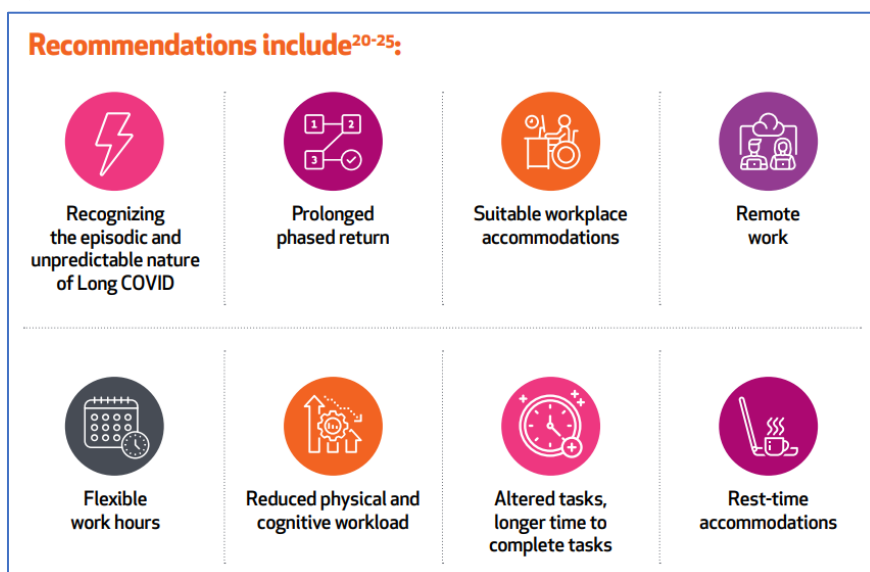


Figura 2



¹¹ DeMars J, et al. 2022, [Long-covid Return to Work](#)

3. Misure di integrazione dell'assicurazione invalidità¹²

L'assicurazione invalidità svizzera prevede un'ampia gamma di misure per il reintegro professionale. Secondo alcuni studi, il periodo di recupero da una condizione post-COVID-19 può essere molto lungo, avere un andamento altalenante e progredire lentamente o con periodi di stagnazione. Questi aspetti devono essere presi in considerazione con piani di reintegro adeguati alle situazioni individuali, che siano in grado di fornire un valido sostegno alle persone interessate e ai loro datori di lavoro. In caso di incapacità lavorativa o perdita della capacità di formazione è possibile ricorrere alle seguenti prestazioni:

Tipo prestazione	Presupposto	Si rivolge a, comprende:
Consulenza e accompagnamento	Partecipazione a misure di integrazione o reinserimento professionale	Dipendenti e datori di lavoro
Misure di integrazione - Esercizi di riabilitazione - Esercitazione al lavoro - Misure occupazionali - Misure di integrazione per i giovani	La persona interessata ha un'inabilità al lavoro almeno pari al 50% da almeno 6 mesi <i>oppure</i> La persona interessata ha meno di 25 anni (non è ancora entrata nel mercato del lavoro)	Persona interessata e indennità al datore di lavoro, se la misura viene applicata nel primo mercato del lavoro
Collocamento - Mantenimento dell'attuale posto di lavoro - Ricollocazione presso l'attuale datore di lavoro - Sostegno alla ricerca del lavoro	Capacità di integrazione e probabile perdita del lavoro / difficoltà a trovare un lavoro	Interventi per adattare il posto di lavoro alla persona interessata e consulenza al datore di lavoro
Lavoro a titolo di prova Finanziamento tramite indennità giornaliera per un massimo di 180 giorni	Possibilità di collocamento per una fase di prova	Test/verifica nel mercato del lavoro per la persona interessata, per datori di lavoro senza obbligo di retribuzione
Assegno per il periodo d'introduzione	Abilità al lavoro con capacità funzionale ridotta o non ancora costante	Datore di lavoro Assunzione dei costi per il salario previsto dal contratto di lavoro per max. 6 mesi.
Orientamento professionale - Test attitudinali - Prova pratica	Cambio di professione a causa di problemi di salute, ingresso nel mondo del lavoro complicato da problemi di salute	Persona interessata
Formazione iniziale - Copertura dei costi aggiuntivi	Insorgenza di costi aggiuntivi dovuti all'invalidità	Persona interessata
Riqualificazione - Copertura dei costi totali per la riqualificazione in vista di un'attività economicamente paragonabile	Formazione professionale completata prima dell'invalidità o considerevole reddito da lavoro percepito	Persona interessata

¹² Spetta agli uffici AI cantonali del luogo di residenza della persona interessata fornire informazioni e consulenze individuali.