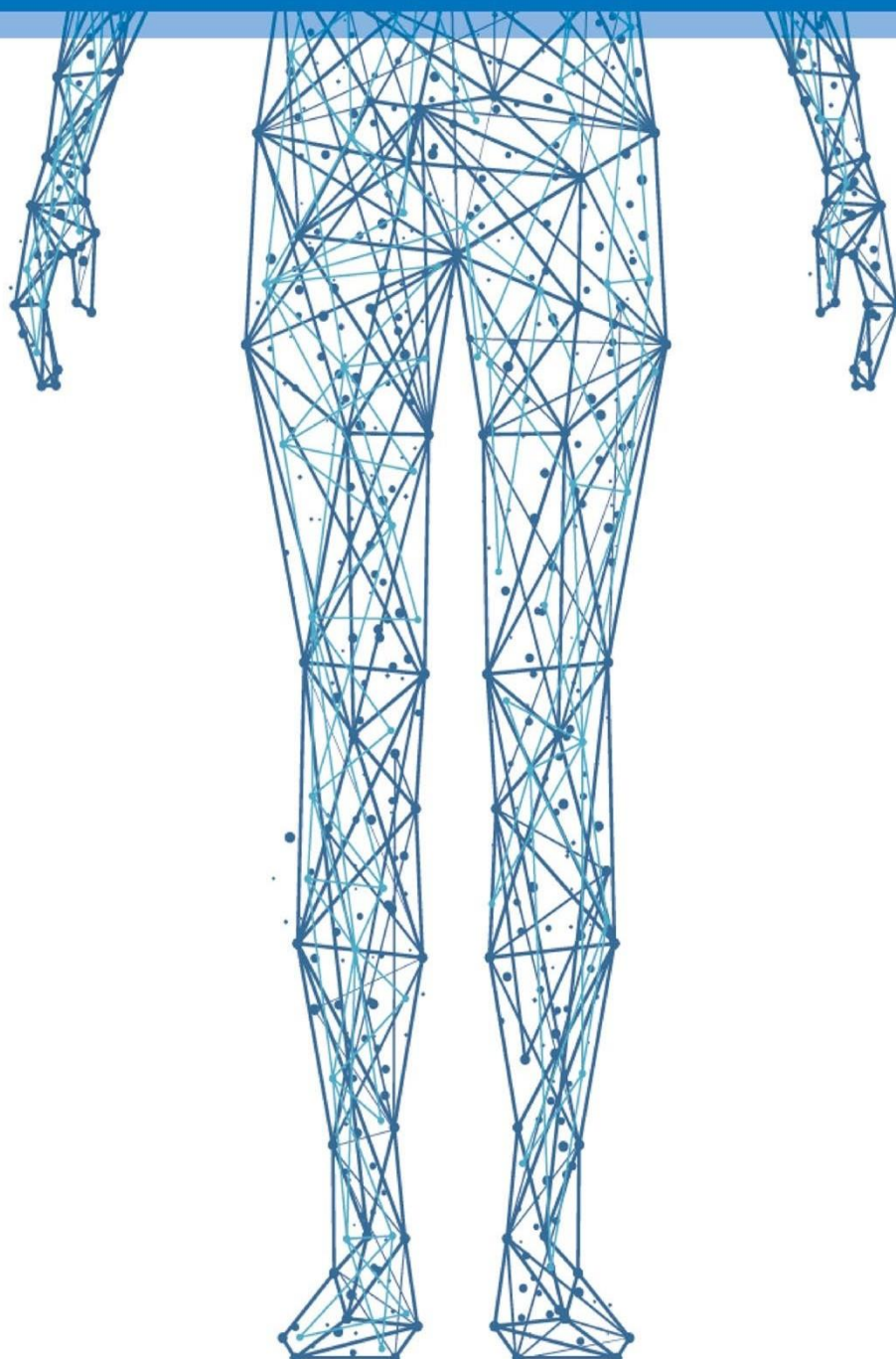


Klinická definice případu postcovidového syndromu na základě konsenzu dosaženého delfskou metodou

středa 6. října 2021



World Health
Organization



Klinická definice případu postcovidového syndromu na základě konsenzu dosaženého delfskou metodou

6. října 2021



WHO i nadále pečlivě sleduje situaci a jakékoli změny, které mohou mít na tento dokument vliv. Jestli dojde ke změně jakýchkoli faktorů, WHO vydá další aktualizaci. V opačném případě skončí platnost tohoto dokumentu po uplynutí 2 let od data jeho vydání.

© Světová zdravotnická organizace 2021. Některá práva vyhrazena. Tento dokument je k dispozici v rámci licence [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

Referenční číslo WHO: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1

Obsah

Poděkování	iv
Zkratky	v
Abstrakt.....	vi
1. Výzkum v kontextu	1
1.1 Důkazy před touto studií.....	1
1.2 Přidaná hodnota této studie	1
1.3 Důsledky všech dostupných důkazů.....	1
2. Úvod	2
3. Metody	2
3.1 Koncepce studie.....	2
3.2 Účastníci studie.....	2
3.3 Postupy v rámci studie	2
4. Statistický plán	3
4.1 Velikost a robustnost vzorku.....	3
4.2 Primární a sekundární výsledné ukazatele	3
5. Výsledky	4
6. Diskuse	4
6.1 Silné stránky a omezení	4
6.2 Budoucí dopady	5
7. Závěr	5
Tabulky a obrázky	6
Obr. 1. Pravidla pro shodu a prahové hodnoty pro konsenzus a nesouhlas	6
Obr. 2. Vývojový diagram STROBE pro účast ve dvou kolech v rámci delfské metody	7
Obr. 3. Mapa globálního geografického rozložení účastníků.....	8
Tabulka 1. Demografické charakteristiky účastníků	9
Tabulka 2. Domény, v nichž bylo dosaženo konsenzu v jednotlivých fázích delfské metody.....	10
Tabulka 3. Definice postcovidového syndromu	11
Příloha 1. Archiv zveřejněných/dostupných definic postcovidového syndromu	12
Příloha 2. Skóre pro jednotlivé domény/hodnoty v 1. a 2. kole	13
Reference	19

Poděkování

Pracovní skupina Světové zdravotnické organizace (WHO) pro klinickou definici případu postcovidového syndromu: Joan B Soriano (vedoucí konzultantka), Maya Allan, Carine Alsokhn, Nisreen A Alwan, Lisa Askie, Hannah E Davis, Janet V Diaz, Tarun Dua, Wouter de Groot, Robert Jakob, Marta Lado, John Marshall, Srin Murthy, Jacobus Preller, Pryanka Relan, Nicoline Schiess, Archana Seahwag.

Děkujeme všem účastníkům, zejména pacientům a vědcům, kteří sami trpěli postcovidovým syndromem, kteří věnovali svůj čas a odbornost tomuto cvičení v rámci delfské metody. Rovněž děkujeme profesorce Paule Williamson z Liverpoolské univerzity ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska za poskytnutí bezplatného přístupu k softwaru DelphiManager a Bridget Griffith za technickou podporu při třídění dat ze softwaru DelphiManager. Profesorka Joan B Soriano byla vedoucí konzultantkou v týmu klinického řízení v souvislosti s COVID-19 v rámci programu WHO pro mimořádné situace v oblasti zdraví, Světová zdravotnická organizace, Ženeva, Švýcarsko od listopadu 2020 do června 2021.

Příspěvky: Joan B Soriano, Janet V Diaz, John Marshall, Srin Murthy a Pryanka Relan sestavili výzkumný protokol; Joan B Soriano a John Marshall sepsali první verzi rukopisu; Pryanka Relan provedla analýzu dat; všichni autoři se podíleli na psaní a schválili konečnou verzi.

Střet zájmů: Autoři prohlašují, že v souvislosti s tímto rukopisem nejsou ve střetu zájmů.

Financování: Tuto studii interně financovala WHO. Účastníkům nebyly vypláceny žádné příspěvky.

Zkratky

AIDS	syndrom získané imunitní nedostatečnosti
CDC	Centra pro kontrolu a prevenci nemocí (Centers for Disease Control and Prevention)
COVID-19	onemocnění koronavirem 2019
HIV	virus lidské imunodeficiency
ICD (MKN)	Mezinárodní klasifikace nemocí
NICE	Národní institut pro zdraví a klinickou kvalitu (National Institute for Health and Care Excellence)
PICS	syndrom postintenzivní péče
SEIS	systemový syndrom zátěžové intolerance
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology
SZO	Světová zdravotnická organizace

Abstrakt

Základní informace: Určitá část nakažených SARS-CoV-2 trpí dlouhodobými příznaky. Definice tohoto nového syndromu se různí, což komplikuje vědecký pokrok a vytváření klinických politik. V průběhu pandemie byla navrhována řada termínů, jako je například dlouhý COVID, dlouhodobý COVID nebo termín postcovidový syndrom doporučený WHO. Celosvětová standardizovaná klinická definice případu tohoto syndromu však stále neexistuje.

Cíl: Naším cílem bylo určit nejdůležitější domény a proměnné, které je třeba zahrnout do globálně relevantní a standardizované klinické definice případu postcovidového syndromu.

Metody: Provedli jsme dvě dvoukolová cvičení v rámci delfské metody, na něž navazoval smíšený, iterativní proces hledání konsenzu. Zapojili jsme pět skupin aktérů: pacienti, pacienti-vědci, externí odborníci, pracovníci WHO a ostatní. Účastníci byli voleni tak, aby byly rovnoměrně zastoupeny různé skupiny v kategoriích věk, pohlaví, specializace, odborné zaměření a geografická poloha. Byly stanoveny předem definované statistické prahové hodnoty pro konsenzus a nesouhlas.

Výsledky: V 1. kole bylo 265 účastníků, z nichž 241 předložilo kompletní a 24 nekompletní odpovědi. Ve 2. kole bylo 195 účastníků, z nichž 178 předložilo kompletní a 17 nekompletní odpovědi. Z počátečního seznamu 14 identifikovaných domén bylo v 1. kole vybráno 11 a ve 2. kole byla přidána jedna, takže celkový výsledný počet je 12. Každá doména sestávala z více otázek, přičemž v průzkumu jich celkem bylo položeno 45. Klinická definice případu byla sestavena s využitím domén, které dosáhly předem stanovených prahových hodnot, a dále rozšířena o hodnoty, které dosáhly hraniční významnosti. Znění definice bylo zkráceno v iterativním procesu, jehož se účastnili pacienti a pacienti-vědci.

Závěr: Na základě rozsáhlého globálního procesu hledání konsenzu je nyní k dispozici pracovní klinická definice případu postcovidového syndromu zahrnující 12 domén, kterou je možné použít v jakémkoliv kontextu. Tato definice se může měnit s tím, jak se budou objevovat nové důkazy a naše porozumění dopadům COVID-19 se bude dále prohlubovat.

1. Výzkum v kontextu

1.1 Důkazy před touto studií

Většina pacientů, kteří prodělají onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19), se zcela zotaví, ale u některých přetrvávají dlouhodobé následky v oblasti řady tělních soustav včetně dýchací, kardiovaskulární a nervové soustavy a dále také psychické následky. Tyto následky se podle všeho dostavují bez ohledu na počáteční závažnost onemocnění, ale častěji se objevují u žen, osob ve středním věku a těch, u nichž se v počáteční fázi vyskytovalo více příznaků. Absence jednotné terminologie a klinické definice případu byla opakovaně označována za překážku výzkumu a řízení těchto pacientů.

1.2 Přidaná hodnota této studie

Tato studie prostřednictvím delfské metody a dvou kol tato studie identifikovala domény a proměnné, které je třeba zahrnout o klinické definice případu postcovidového syndromu, což je název navrhovaný v rámci Mezinárodní klasifikace nemocí WHO (MKN) – ICD-10 U09. Jednotlivým doménám a proměnným udělovali skóre pacienti, kliničtí pracovníci, vědci a další ze všech regionů WHO. Byla sestavena klinická definice případu, která byla rozšířena o domény, které dosáhly předem stanovených prahových hodnot, a hodnoty, které dosáhly hraniční významnosti. Znění definice bylo zkráceno v iterativním procesu, jehož se účastnila malá skupina pacientů a pacientů-vědců. Osoby, které posuzovaly zjištění vyplývající z delfské metody, předložili vyplněné formuláře o střetu zájmů, které byly posouzeny a zpracovány technickým oddělením WHO. Nebyl zaznamenán žádný střet zájmů. Byla sestavena definice o 12 doménách a 88 slovech.

1.3 Důsledky všech dostupných důkazů

Je zde předložena klinická definice případu postcovidového syndromu na základě stávajících důkazů objektivně posouzených prostřednictvím robustní metodologie a předem stanovených statistických

Postcovidový syndrom se objevuje u osob, které **prodělaly pravděpodobnou nebo potvrzenou infekci SARS-CoV-2, zpravidla 3 měsíce od nástupu příznaků COVID-19 a vyznačuje se příznaky, které přetrvávají minimálně po dobu 2 měsíců a není možné je vysvětlit alternativní diagnózou.** Mezi běžné příznaky patří **únava, dušnost, kognitivní dysfunkce** a další (viz **tabulka 3** a **příloha 2**), které mají obvykle **vliv na každodenní fungování**. Příznaky se mohou **objevit nově** po počátečním zotavení z akutní epizody COVID-19, nebo mohou **přetrvat** z počátečního onemocnění. Příznaky mohou rovněž v průběhu času **kolísat** nebo může docházet k jejich **relapsu**. Pro děti může platit samostatná definice.

prahových hodnot. Tato definice je prvním nezbytným krokem k optimalizaci identifikace osob trpících postcovidovým syndromem a péče o ně v komunitním prostředí a prostředí zdravotnických zařízení, zatímco se očekávají výstupy z probíhajícího výzkumu zkoumajícího využití elektronických zdravotních záznamů reprezentativních vzorků pacientů identifikovaných v rámci primární péče a nemocniční péče s využitím srovnávacích skupin osob, které se z akutní infekce zcela zotavily. S ohledem na řadu neznámých obklopujících přirozený vznik a zotavení/následky v souvislosti s COVID-19 by další diskuse a shoda na definici měla pomoci dalšímu výzkumu a řízení těchto pacientů.

2. Úvod

K srpnu 2021 bylo zaznamenáno více než 210 milionů potvrzených případů COVID-19 a WHO bylo nahlášeno více než 4,4 milionů úmrtí (1), přičemž odhady těchto počtů jsou ještě významně vyšší (2). Přirozený vznik, klinický průběh a následky tohoto nového onemocnění však ještě nejsou zcela objasněny (3).

Většina pacientů s COVID-19 se po akutní infekci SARS-CoV-2 navrátí do výchozího stavu, ale určitá část pacientů uvádí přetrvávající zdravotní obtíže. Kolik osob trpí dlouhodobějšími následky po akutním onemocnění COVID-19, není známo, ale publikované zprávy uvádí, že přibližně 10–20 % pacientů s COVID-19 trpí přetrvávajícími příznaky po dobu několika týdnů až měsíců po akutní infekci SARS-CoV-2 (4).

Řada organizací a společností přišla s návrhem definic založených na konstelaci příznaků, které postihují pacienty po akutní infekci SARS-CoV-2 (**příloha 1**). V září 2020 a v reakci na žádosti členských států vytvořilo klasifikační a terminologické oddělení WHO kódy MKN-10 a MKN-11 pro „postcovidový syndrom“ (5). Je však stále třeba tuto nomenklaturu a klinickou definici případu postcovidového syndromu standardizovat pro účely usnadnění globální diskuse a zefektivnění metodologií výzkumu a strategií a politik řízení. Cílem této studie je identifikovat domény a proměnné, které je třeba zahrnout do standardizované klinické definice případu postcovidového syndromu.

3. Metody

3.1 Koncepce studie

Výzkumný protokol je k dispozici v předtiskové verzi na jiném místě (6). Tato studie je prospektivním cvičením využívajícím delfskou metodu pro dosažení konsenzu a smíšeným iterativním průzkumem, jehož se účastnili interní a externí odborníci, pacienti a další aktéři. Delfská metoda je strukturovaná komunikační technika, která byla původně vytvořena jako systematická, interaktivní metoda opírající se o panel odborníků (7,8). Delfská metoda nachází v oblasti výzkumu širokého využití a má některé výhody ve srovnání s dalšími strukturovanými prognostickými přístupy (9,10).

3.2 Účastníci studie

Mezi primární uživatele klinické definice případu postcovidového syndromu budou mimo jiné patřit pacienti, příbuzní a pečovatelé, kliničtí pracovníci, vědci, skupiny hájící zájmy, tvůrci politik, subjekty v oboru zdravotního pojištění a pojištění pro případ invalidity a média. Proto bylo naším cílem do studie začlenit různé populace účastníků včetně klinických pracovníků s řadou specializací, v oblasti zlepšování kvality a/nebo výzkumu, pacientů, kteří trpěli onemocněním COVID-19 a jeho střednědobými a dlouhodobějšími následky, vědců, tvůrců politik a dalších aktérů ze zemí ve všech regionech WHO a na všech příjmových úrovních podle Světové banky. Pro účastníky nebyla stanovena žádná specifická kritéria pro vyloučení účasti. Prohlášení objasňující konkludentní souhlas bylo uvedeno na titulní straně průzkumu, přičemž souhlas s účastí ve výzkumu byl projeven zodpovězením otázek a odevzdáním průzkumu.

3.3 Postupy v rámci studie

Účastníci byli vybráni ze seznamu klinických pracovníků a pacientů-vědců, kteří se účastnili proběhlého semináře WHO o postcovidovém syndromu [Hlubší porozumění postcovidovému syndromu: webinář 2 \(who.int\)](#), členů výzkumné pracovní skupiny WHO pro klinické vlastnosti a řízení zabývajících se postcovidovým syndromem, členů klinické sítě WHO pro COVID-19 zabývajících se postcovidovým syndromem, členů skupiny pacientů LongSOS a klinických pracovníků a/nebo pacientů nominovaných pracovníky regionální kanceláře WHO odpovědnými za řízení případů.

Vhodní uchazeči byli vyzváni k účasti prostřednictvím online náborového dopisu žádajícího o účast a zapojení a obsahujícího objasnění cílů studie, pokynů a výstupů. Průzkum obsahoval vyjmenované

možnosti týkající se domén a proměnných, které by měly být součástí definice a jež byly na počátku co možná nejšířší a nejkompexnější. Po odsouhlasených doménách a proměnných následovala sada otázek ohledně těchto proměnných s potenciálními hodnotami / prahovými hodnotami týkajícími se jednotlivých proměnných (**příloha 2**). Odpovědi v rámci průzkumu byly anonymní a byly rozděleny pouze podle jednotlivých skupin.

Registrace panelistů a samotný delfský dotazník byl k dispozici na adrese

<https://delphimanager.liv.ac.uk/DefiningPostCOVID/Delphi>

Všechny otázky byly posuzovány na 9bodové Likertově škále od 1 (nejméně důležité) po 9 (nejdůležitější) a účastníci byli požádáni, aby rozhodli o úrovni důležitosti jednotlivých proměnných v definici. Kdykoliv ve sloupci pro hodnocení DelphiManager byla hodnota, která neodpovídala hodnotám Likertovy škály 1 až 9, systém ji kódoval jako „-9“, což byla hodnota přidělovaná v případě, že výstup nebyl hodnocen; nebo „10“, což byla hodnota přidělovaná v případě možnosti „není možné posoudit“.

První kolo delfského cvičení trvalo 14 dní a účastníkům byly zaslány dvě upomínky, aby vyplnili online průzkum. Ve druhém kole konaném o 5 týdnů později byl použit modifikovaný dotazník založený na iterativní zpětné vazbě a konsenzu v prvním kole, přičemž druhé kolo trvalo 8 dnů a opět byly zaslány dvě upomínky. Ve 2. kole se účastníkům zobrazil počet/procento respondentů, kteří uvedenou odpověď zvolili, a připomenutí, jaká byla jejich vlastní odpověď v 1. kole.

V obou kolech měli účastníci možnost přidávat k jednotlivým položkám poznámky a v 1. kole také přidávat proměnné.

4. Statistický plán

4.1 Velikost a robustnost vzorku

Naším cílem bylo získat pestrý vzorek účastníků ze všech klíčových skupin. S ohledem na to, že někteří účastníci mohli být odborníky ve více než jedné kategorii, bylo přizváno alespoň 20 odborníků z každé z pěti kategorií s cílem dosáhnout velikosti vzorku alespoň 75–100 účastníků. Byla ponechána rezerva pro 10–15 % případů, kdy účastníci neodevzdají odpovědi (nebo se nebudou chtít zúčastnit) a pro 10 % případů předčasného ukončení průzkumu, a proto bylo pozváno minimálně 100 účastníků (11).

4.2 Primární a sekundární výsledné ukazatele

Primárním cílem bylo dosažení konsenzu, pokud jde o důležitost zahrnutí jednotlivých proměnných a hodnot do definice. U jednotlivých otázek bylo dosaženo „konsenzu“, pokud 70 a více procent odpovědí spadalo mezi hodnoty 7 až 9 9bodové Likertovy škály (**obr. 1**). Za „nesouhlas“ bylo považováno, pokud 35 a více procent odpovědí spadalo do dvou extrémních rozmezí Likertovy škály (1 až 3 a 7 až 9). Všechny ostatní kombinace odpovědí panelistů byly považovány za „částečnou shodu“.

U jednotlivých otázek byly vyhodnoceny parametry konsenzu na základě počtu/procenta účastníků (s výjimkou kategorie „mimo moji odbornost“). Proto byli do jmenovatele konsenzu začleněni pouze účastníci s příslušnými znalostmi a odborností pro danou konkrétní otázku. Odpovědi účastníků spolu s výchozími a demografickými charakteristikami byly analyzovány s využitím základních statistických postupů, jako je střední hodnota (směrodatná odchylka), median (mezikvartilové rozpětí) a rozpětí. Odpovědi ve všech ostatních doménách byly analyzovány v příslušném poměru a byly znázorněny pomocí histogramů.

5. Výsledky

Na počátku bylo e-mailem rozesláno celkem 747 pozvánek. Prvního kola se zúčastnilo 265 respondentů, z nichž 241 předložilo kompletní a 24 nekompletní odpovědi. Druhého kola se zúčastnilo 195 respondentů, z nichž 178 předložilo kompletní a 17 nekompletní odpovědi (**obr. 2**). Demografie 265 účastníků rozdělených podle jednotlivých skupin, pohlaví, věkového rozmezí a země je uvedena v **tabulce 1**. Prvního kola se účastnilo 61 (23,0 %) pacientů, 18 (6,8 %) pacientů-výzkumníků, 138 (52,1 %) externích odborníků, 33 (12,5 %) zaměstnanců WHO a 15 (5,7 %) „ostatních“. Rozložení pohlaví odpovídalo 115 (43,4 %)

žen, 147 (55,5 %) mužů a 3 (1,2 %) těch, kteří zvolili odpověď „jiné“, přičemž věk se pohyboval od 20 do 90+ let, ale většinu účastníků bylo 50+ a 60+. Odpovědi byly přijaty od účastníků ze zemí zastupujících všechny regiony WHO a příjmové skupiny podle Světové banky (**obr. 3**). V podmnožině účastníků ve 2. kole nebyly žádné statisticky významné rozdíly (**tabulka 1**).

Z počátečního komplexního seznamu 14 identifikovaných domén jich bylo v 1. kole vybráno 11 a následně byla přidána ještě jedna, takže ve 2. kole jich bylo celkem 12 (**tabulka 2**). Byly opatřeny prahovými hodnotami a příznaky pro celkem 45 položek po další skupinové diskusi, konkrétně ohledně výsledků, které dosáhly hraniční významnosti na základě předem stanovených prahových hodnot (**příloha 2**). Během následného přezkumu byly po panelové diskusi do klinické definice případu zahrnuty dvě domény, které zcela nedosáhly předem stanovených prahových hodnot, a sice: i) „minimální doba od nástupu příznaků“; a ii) „délka trvání příznaků“. Podobně byl na základě zpětné vazby panelu pacientů rozšířen aspekt „nově se objevujících příznaků“ tak, aby zahrnoval „relaps a kolísání“. Byla sestavena klinická definice případu, která byla dále rozšířena o tyto domény / prahové hodnoty / hodnoty, a její znění bylo zkráceno na základě kvantitativní/kvalitativní diskuse s pacienty a pacienty-vědci (**tabulka 3**).

6. Diskuse

Předkládáme klinickou definici případu postcovidového syndromu pro použití v komunitním prostředí a prostředí zdravotnických zařízení pro optimalizaci identifikace osob trpících postcovidovým syndromem a péče o ně. Tato definice byla získána na základě robustní metodologie (delfského konsenzu) založené na konkrétním protokolu se zapojením diverzifikované skupiny reprezentativních pacientů, pečovatелů a dalších klíčových aktérů z různých geografických lokalit. Tato definice je kompatibilní a konzistentní s dřívějšími návrhy uvedenými na jiných místech (**příloha 1**), ale bude se pravděpodobně měnit s tím, jak se budou objevovat nové důkazy a naše porozumění dopadům COVID-19 se bude dále prohlubovat. Dosud proběhla řada pokusů o definici různých témat a výstupů spojených s COVID-19 (12, 13, 14), ale stávající definice nezohledňují projevy v nízkopříjmových a středněpříjmových zemích a často opomíjejí domény, které jsou relevantní pro různé skupiny aktérů. Pokud víme, je definice předložená zde první definice založená na delfském cvičení s cílem definovat postcovidový syndrom.

Z historického hlediska trvalo celé roky, než bylo definováno AIDS/HIV, kdy první případy onemocnění virem lidské imunodeficiency (HIV) byly zaznamenány v červnu 1981 a pojmenování syndromu získané imunitní nedostatečností (AIDS) se objevilo v září 1982, přičemž definici případu AIDS vyplývající ze sledování formulovala WHO v říjnu 1985 (15). Dalším příkladem je systémový syndrom zátěžové intolerance (SEIS) (dříve označovaný jako chronický únavový syndrom) (16) a v nedávné době syndrom postintenzivní péče (PICS) (17).

6.1 Silné stránky a omezení

Mezi silné stránky této studie patří robustní delfská metodologie opírající se o protokol a začlenění a zastoupení účastníků z pěti různých skupin aktérů ze zemí zastupujících všechny regiony WHO a příjmové skupiny podle Světové banky. Naším cílem bylo překonat stávající

kontroverze ohledně pojmenování syndromu tak, že jsme použili termín WHO postcovidový syndrom (mezi další termíny patří například chronický covidový syndrom, pozdní následky COVID-19, dlouhý covid, dlouhodobý covid, dlouhotrvající COVID-19, syndrom po COVID-19, postakutní COVID-19, postakutní následky infekce SARS-Cov-2 atd.). Jsme si vědomi aktivit pacientů prováděných pod zastřešujícím termínem „dlouhý covid“ (18, 19).

Pokud jde o metodologii studie, je třeba vzít v potaz řadu omezení. Z praktických důvodů byl zvolen anglický jazyk, ale následná delší cvičení by měla probíhat i v jiných jazycích. Míra návratnosti v obou kolech mohla být vyšší – toto však není překvapivé vzhledem k tomu, že průzkum probíhal během pandemie. V celém průběhu studie byly realizovány osvědčené postupy pro zvyšování návratnosti (20) včetně úvodních zpráv a upomínkových e-mailů. Zejména vítané a získávané byly odpovědi z regionu Afriky a Východního Středomoří, ale jejich celkový poměr byl nižší než v případě jiných lokalit. Znění některých domén a hodnot bylo pozměněno a mezi 1. a 2. kolem bylo přidáno několik položek vzhledem k entuziasmu a vytrvalosti některých účastníků. Zahrnutí kritérií spojených s načasováním a trváním bylo odsouhlaseno po 2. kole, i když v tomto případě nebylo dosaženo konsenzu (vzhledem k tomu, že zahrnutí načasování bylo považováno za důležité). Třetí kolo bylo považováno za zbytečné a nepraktické. Obecně lze říci, že vzhledem k tomu, že v tomto případě existuje řada patofyziologických mechanismů, jejichž souhra se projevuje během akutní infekce a po ní (21) a existují různé trajektorie zotavení po onemocnění COVID-19, mohlo by být považováno za příliš ambiciózní formulovat jednu univerzální definici, která by mohla fungovat v klinickém, výzkumném i politickém kontextu i v kontextu obhajoby zájmů a pro všechny úrovně péče a závažnosti. Definice předložená zde (tabulka 3) a čítající 88 slov může být považována za popis založený na názoru zúčastněných, který je v praxi obtížně realizovatelný. Nejen načasování a trvání, ale také příznaky jsou předmětem subjektivního hodnocení a zkrácení ze strany účastníků. Velmi podporujeme její další otevřenou a organizovanou diskusi a zohledňování nově se objevujících důkazů, jako jsou prospektivní kohortová hodnocení, která by mohla v tomto kontextu přinést další rozvoj.

6.2 Budoucí dopady

Jak je uvedeno výše, je tento návrh klinické definice případu pravděpodobně dočasný, protože se stále objevují nová data. Počáteční zprávy popisující postcovidový syndrom pocházely z hodnocení malých vzorků pacientů, kteří byli nevyhnutelně sledováni jen krátkou dobu, a s velkou pravděpodobností byly zkráceny (23), což bude objasněno prostřednictvím probíhajících metaanalýz (24). Nové výzkumy zkoumají využití elektronických zdravotních záznamů od reprezentativních vzorků pacientů identifikovaných v rámci primární péče a jinde (25). Předpokládá se využití srovnávacích skupin osob, které se z akutní infekce zcela zotavily. Prostřednictvím shlukové analýzy a dalších matematických nástrojů pro stanovení specifických příznaků a jejich minimálního počtu je bylo možné všechny identifikovat a následně seskupit pro různé fenotypy.

Je třeba zdůraznit, že bylo možné stanovit mezní lhůty pro nástup infekce nebo trvání těchto příznaků (26,27).

7. Závěr

COVID-19 bude i nadále v blízké budoucnosti představovat výzvu (28). Řada otázek spojených s onemocněním COVID-19 a jeho následky zůstává i nadále nezodpovězených, přičemž se neustále objevují otázky nové (29,30,31). Tato definice postcovidového syndromu přispěje k dalšímu rozvoji oblasti obhajoby práv i výzkumu, ale bude se pravděpodobně měnit s tím, jak se budou objevovat nové důkazy a naše porozumění dopadům COVID-19 se bude dále prohlubovat.

Tabulky a obrázky

Obr. 1. Pravidla pro shodu a prahové hodnoty pro konsenzus a nesouhlas

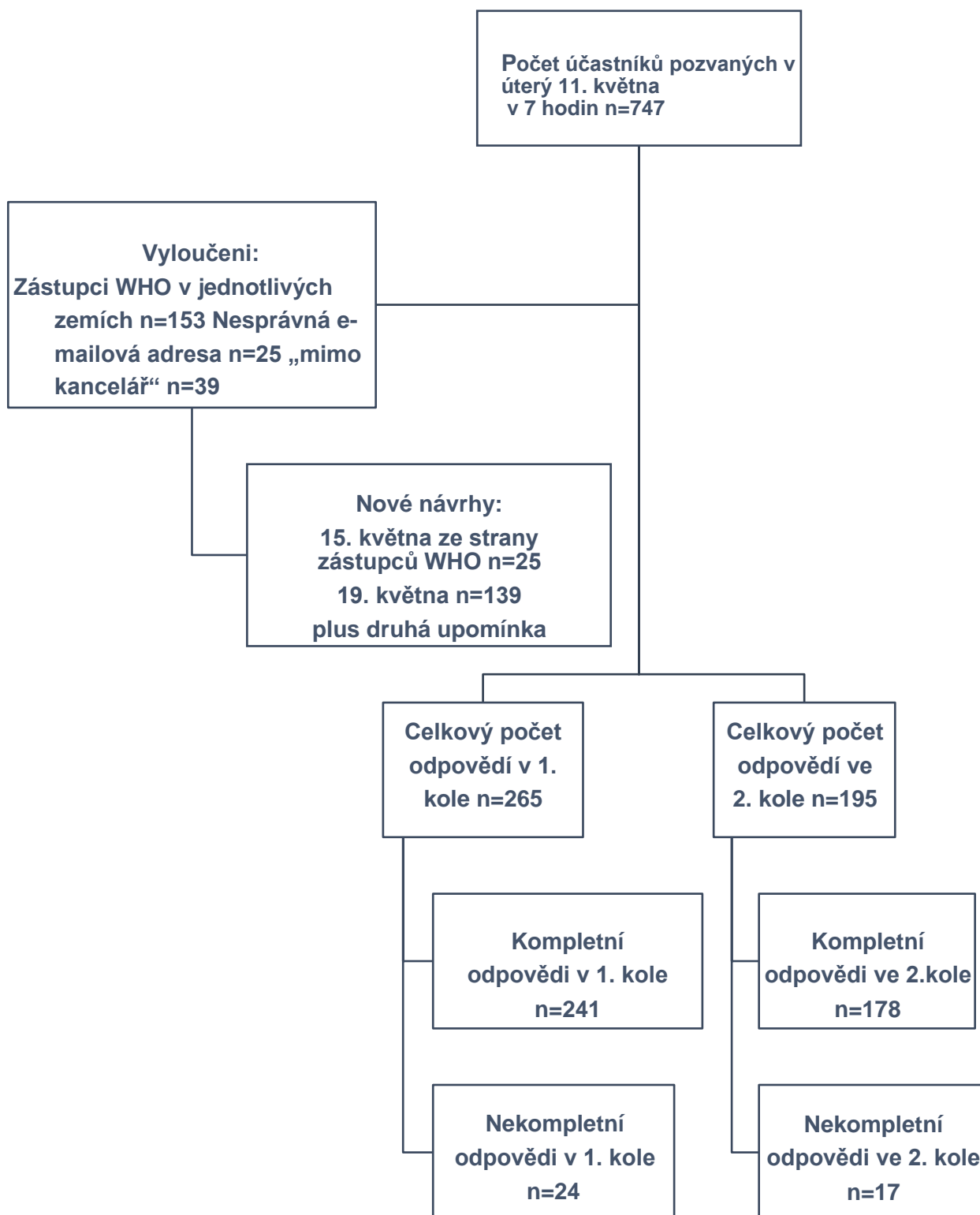
U jednotlivých otázek je dosaženo „**konsenzu**“, pokud **70 a více procent** odpovědí spadá mezi stejné rozmezí 9bodové Likertovy škály.

Za „**nesouhlas**“ je považováno, pokud **35 a více procent** odpovědí spadá do dvou extrémních rozmezí možností na Likertově škále.

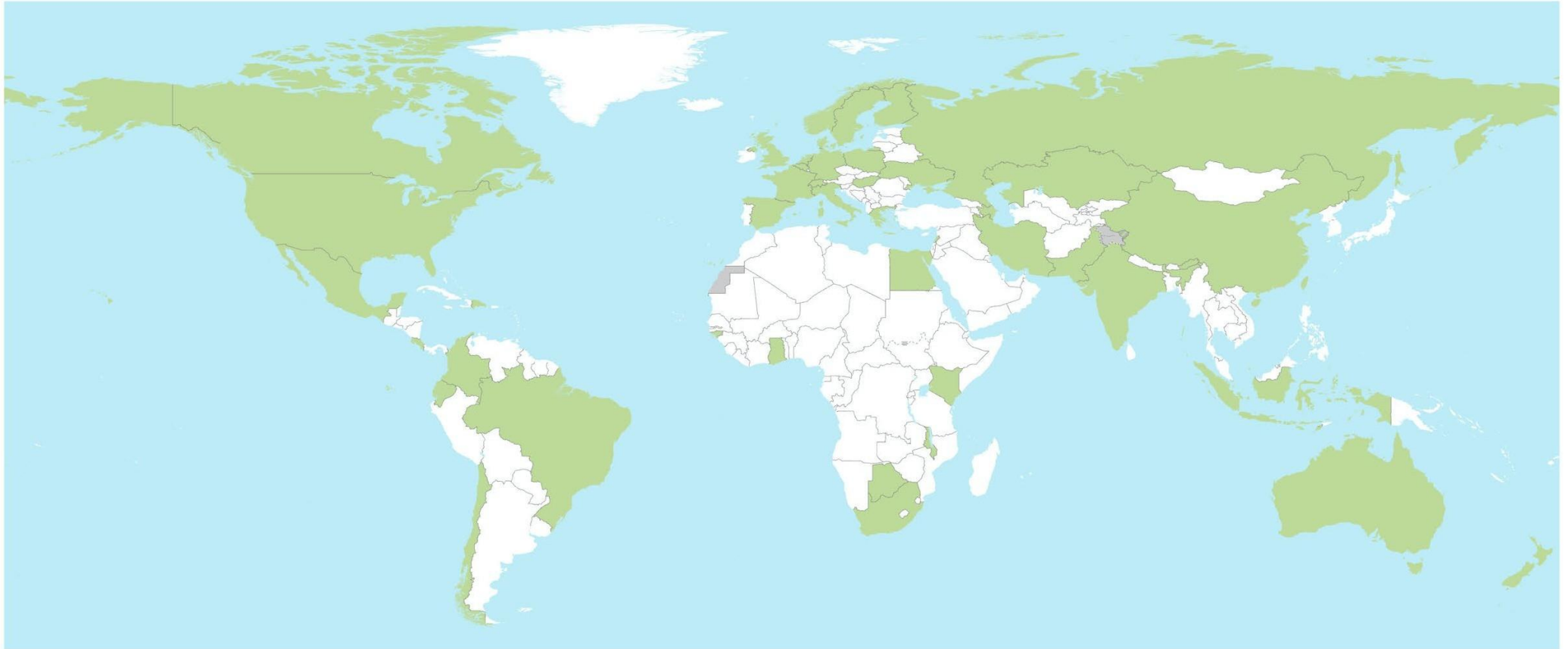
Všechny ostatní kombinace odpovědí panelistů jsou považovány za „**částečnou shodu**“.

Omezená důležitost	Důležité, ale ne zásadní	Nutné zahrnout							
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	Mimo moji odbornost
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Obr. 2. Vývojový diagram STROBE pro účast ve dvou kolech v rámci delfské metody



Post COVID-19 Condition - Delphi participants



The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of WHO concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization, DelphiManager
Map Production: WHO Health Emergencies Programme



© WHO 2021. All rights reserved.

Tabulka 1. Demografické charakteristiky účastníků

Proměnná a hodnoty	1. kolo, n (%)	2. kolo, n (%)
Skupina aktérů		
Pacient	61 (23,0)	47 (24,1)
Pacient-vědec	18 (6,8)	13 (6,7)
Externí odborník	138 (52,1)	103 (52,8)
Pracovník WHO	33 (12,5)	22 (11,3)
Jiné	15 (5,7)	10 (5,1)
Pohlaví		
Žena	115 (43,4)	86 (44,1)
Muž	147 (55,5)	107 (54,9)
Nebinární	1 (0,4)	0
Nepřeje si uvádět	2 (0,8)	2 (1,0)
Věkové rozmezí		
20 až 29 let	16 (6,0)	11 (5,6)
30 až 39 let	53 (20,0)	42 (21,5)
40 až 49 let	86 (32,5)	63 (32,3)
50 až 59 let	73 (27,5)	52 (26,7)
60 až 69 let	32 (12,1)	22 (11,3)
70 až 79 let	4 (1,5)	4 (2,1)
90 a více let	1 (0,4)	1 (0,5)
Region WHO		
Afrika	9 (3,4)	8 (4,1)
Amerika	53 (20,0)	36 (18,5)
Východní Středomoří	7 (2,6)	4 (2,1)
Evropa	94 (35,5)	70 (35,9)
Jihovýchodní	10 (3,8)	8 (4,1)
Asie	19 (7,2)	18 (9,2)
Západní	73 (27,5)	51 (26,2)
Tichomoří		
Země neupřesněna		
Příjmová skupina podle Světové banky		
Vysoký příjem	140 (52,8)	110 (56,4)
Vyšší střední příjem	37 (14,0)	22 (11,3)
Nižší střední příjem	13 (4,9)	10 (5,1)
Nízký příjem	2 (0,8)	2 (1,0)
Země neupřesněna	73 (27,5)	51 (26,2)
Celkem	265 (100)	195 (100)

Tabulka 2. Domény, v nichž bylo dosaženo konsenzu v jednotlivých fázích delfské metody

Číslo domény	Název domény
1	Prodělaná infekce SARS-CoV-2
2	Laboratorní potvrzení SARS-CoV-2
3	Minimální doba od nástupu příznaků (nebo od data pozitivního testu u asymptomatických případů) <u>3 měsíce</u>
4	Minimální délka trvání příznaků <u>alespoň 2 měsíce</u>
5	Příznaky a/nebo poruchy: kognitivní dysfunkce, únava, dušnost, jiné
6	Minimální počet příznaků
7	<u>Sdružování příznaků</u>
8	Průběh příznaků: (<u>kolísání</u> , nárůst, <u>nový nástup</u> , přetrvávání, <u>relaps</u>)
9	Následky dobře popsanych komplikací COVID-19 (mrtvice, infarkt atd.)
10	Příznaky není možné vysvětlit alternativní diagnózou
11	Použití definice pro různé populace: <i>Vytvořit samostatnou definici pro děti, jiné</i>
12	<i>Dopad na každodenní fungování</i>

Poznámka: Konsenzus dosažený v **1. kole**, ve **2. kole** a po delfské panelové skupinové diskusi.

Tabulka 3. Definice postcovidového syndromu

Postcovidový syndrom se objevuje u osob, které **prodělaly pravděpodobnou nebo potvrzenou infekci SARS-CoV-2, zpravidla 3 měsíce od nástupu příznaků COVID-19 a vyznačuje se příznaky, které přetrvávají minimálně po dobu 2 měsíců a není možné je vysvětlit alternativní diagnózou.** Mezi běžné příznaky patří **únava, dušnost, kognitivní dysfunkce** a další *, které mají obvykle **vliv na každodenní fungování**. Příznaky se mohou **objevit nově** po počátečním zotavení z akutní epizody COVID-19, nebo mohou **přetrvat** z počátečního onemocnění. Příznaky mohou rovněž v průběhu času **kolísat** nebo může docházet k jejich **relapsu**.

Pro děti může platit samostatná definice.

Poznámky:

Neexistuje žádný minimální počet příznaků nezbytných pro diagnózu, i když byly popsány příznaky ovlivňující různé orgánové soustavy a klastry.

* Kompletní seznam popsaných příznaků zahrnutých do průzkumů je uveden v příloze 2.

Definice:

Kolísání – občasná změna, co se týče kvantity nebo kvality.

Relaps – návrat projevů onemocnění po nějakou dobu trvajícím zlepšení.

Sdružování – dva a více příznaků, které spolu vzájemně souvisí a objevují se společně. Sestávají ze stabilní skupiny příznaků, jsou relativně nezávislé na dalších shlučích a mohou z nich vyplývat specifické základní aspekty příznaků (32).

Příloha 1. Archiv zveřejněných/dostupných definic postcovidového syndromu

Zdroj	Text
Wellcome	Příznaky přetrvávající více než 4 týdny po nástupu příznaků svědčících o COVID-19 (33).
Lancet	Multiorgánové příznaky po COVID-19 uvádí stále více pacientů. Pohybují se od kašle a dušnosti přes únavu, bolest hlavy, palpitace, bolest na hrudi, bolest kloubů, fyzická omezení až po depresi a insomnii a projevují se u osob v různém věku. V rámci konference pořádané Lancet a Chinese Academy of Medical Sciences dne 23. listopadu 2020 Bin Cao prezentoval data (v tisku v časopise Lancet) ohledně dlouhodobých dopadů COVID-19 u pacientů ve Wu-chanu a varoval před tím, že dysfunkce a komplikace mohou u některých propuštěných pacientů přetrvávat po dobu minimálně 6 měsíců. Takzvaný dlouhý covid je v oblasti zdraví stále větším problémem, na který je nyní třeba reagovat (34).
NICE	Známky a příznaky, které se rozvinou během infekce COVID-19 nebo po ní, přetrvávají déle než 12 týdnů a nelze je vysvětlit alternativní diagnózou (35).
Scientific American	Osoby, jejichž příznaky přetrvávají nebo se rozvinou mimo počáteční virovou infekci, ale trvání a patogeneze těchto příznaků je neznámá (36).
Royal Society	Nástup přetrvávajících nebo opakovaných epizod jednoho nebo více následujících příznaků v rámci x* týdnů od infekce SARS-CoV-2, které se vyskytují po y* a více týdnů: silná únava, snížená zátěžová kapacita, bolest nebo tíže na hrudi, horečka, palpitace, kognitivní poruchy, anosomie nebo ageusie, závratě a tinnitus, bolest hlavy, periferní neuropatie, kovová nebo hořká chuť v ústech, kožní vyrážka, bolest nebo otok kloubů (3). * V definici by měla být specifikována maximální doba mezi okamžikem nákazy (je-li znám) a nástupem příznaků a minimální délka trvání příznaků.
Haute Autorité de santé, France	Tři kritéria: Symptomatická forma COVID-19; jeden nebo více počátečních příznaků 4 týdny po začátku onemocnění; a žádný z těchto příznaků není možné vysvětlit jinou diagnózou (37).
CDC	Dlouhý covid: Zatímco většina osob, které prodělají COVID-19, se zotaví a jejich zdravotní stav se vrátí do normálu, někteří pacienti mohou mít příznaky, které přetrvávají celé týdny, či dokonce měsíce po zotavení z akutního onemocnění. Dokonce i osoby, které nejsou hospitalizovány a trpí mírnou formou onemocnění, mohou trpět přetrvávajícími nebo pozdními příznaky (38).
Wikipedia	Stav vyznačující se dlouhodobými následky – přetrvávajícími po obvyklé době zotavení – onemocnění koronavirem 2019 (COVID-19) (39).
Nature	Postakutní COVID-19 v podobě přetrvávajících příznaků a/nebo opožděných nebo dlouhodobých komplikací infekce SARS-CoV-2 po uplynutí 4 týdnů od nástupu příznaků (40).

Příloha 2. Skóre pro jednotlivé domény/hodnoty v 1. a 2. kole

Doména	Kolo	Text	n	Součet 1 až 3 (%)	Součet 7 až 9 (%)
1	1	Jak důležitá je „ prodělaná infekce SARS-CoV-2 “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	25 2	4	79
	2	<i>Otázka nebyla ve 2. kole položena</i>		-	-
2	1	Jak důležité je „ laboratorně potvrzené dřívější prodělání infekce SARS-CoV-2 “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	25 3	14	51
	2	Jak důležité je „ laboratorně potvrzené dřívější prodělání infekce SARS-CoV-2, když existuje přístup k laboratornímu testování “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	19 4	10	52
3	1	Jak důležité je „ zahrnutí následující navrhované minimální doby (v týdnech) od nástupu příznaků akutního COVID-19 (nebo od data pozitivního testu v případě asymptomatických případů) “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?			
		• 4 týdny	25	29	44
		• 8 týdnů	3	18	46
		• 12 týdnů	23	16	60
		• 16 a více týdnů	3	29	47
			23		
			0		
			22		
	8				
	2	Jak důležité je „ zahrnutí minimální doby (v měsících) od nástupu COVID-19 do objevení příznaků “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?			
		• 1 měsíc	19	13	46
		• 2 měsíce	4	14	43
		• 3 měsíce	19	14	59
		• 4 měsíce	2	27	40
		• 6 a více měsíců	18	34	37
		• Žádná doba	9	29	38
			18		
			7		
			18		
	4				
	17				
	8				

4	1	<p>Jak důležité je „zahrnutí následující minimální délky trvání příznaků“ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimálně 2 týdny • Minimálně 4 týdny • Minimálně 6 týdnů • Minimálně 8 týdnů 	24	44	31
			3	21	41
			23	23	47
			9	23	52
			23		
			5		
			23		
			5		
	2	<p>Jak důležité je „zahrnutí kterékoliv z následujících minimálních délek trvání příznaků“ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimálně 0,5 měsíce (2 týdny) • Minimálně 1 měsíc (4 týdny) • Minimálně 1,5 měsíce (6 týdnů) • Minimálně 2 měsíce (8 týdnů) • Minimálně 3 měsíce • Minimálně 6 měsíců • Žádné minimální trvání 	18	38	28
			4	17	42
			18	20	42
			4	17	47
			18	23	40
			3	37	32
			18	47	27
			3		
			17		
			8		
			17		
			7		
			17		
			1		
5	1	<p>Jak důležitý je „každý z následujících příznaků“ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?</p>			
		Bolest břicha	22	27	27
			1		
		Problémy s menstruací a periodou	21	32	24
			0		
		Změna čichu/chuti	23	9	57
			2		
		Úzkost	23	16	49
			0		
		Rozmazané vidění	22	17	38
			5		
		Bolest na hrudi	23	7	55
			0		
		Kognitivní dysfunkce / mozková mlha	23	3	74
			4		
		Kašel	23	8	63
			2		
		Deprese	23	13	50
			2		

		Závrať	23 0	8	47
		Únava	23 4	2	78
		Přerušovaná horečka	22 9	14	46
		Gastrointestinální potíže (průjem, zácpa, reflux)	22 6	17	33
		Bolest hlavy	22 6	8	56
		Problémy s pamětí	23 0	6	65
		Bolest kloubů	23 1	8	52
		Bolest svalů / spasmy	23 1	5	64
		Neuralgie	22 5	9	49
		Výskyt nových alergií	22 2	32	27
		Mravenčení	22 7	15	39
		Malátnost po námaze	23 1	2	67
		Dušnost	23 2	3	78
		Poruchy spánku	23 1	6	62
		Tachykardie/palpitace	23 0	8	60
		Tinnitus a další sluchové obtíže	22 6	13	45
	2	Jak důležité je „vedle ÚNAVY, DUŠNOSTI A KOGNITIVNÍ DYSFUNKCE zahrnout kterýkoliv z následujících příznaků“ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?			
		Bolest břicha	17 8	29	24
		Problémy s menstruací a periodou	17 2	34	22
		Změna čichu/chuti	18 0	6	61
		Úzkost	18 3	15	49
		Rozmazané vidění	17 7	20	30
		Bolest na hrudi	18 2	7	56
		Kašel	18 1	8	58
		Deprese	18 0	18	46

		Závrať	18 1	10	39
		Přerušovaná horečka	17 8	17	40
		Gastrointestinální potíže (průjem, zácpa, reflux)	17 9	17	33
		Bolest hlavy	18 1	8	54
		Problémy s pamětí	18 0	4	69
		Bolest kloubů	18 1	7	53
		Bolest svalů / spasmy	18 0	4	63
		Neuralgie	17 7	11	45
		Výskyt nových alergií	17 2	36	20
		Mravenčení	17 7	14	29
		Malátnost po námaze	18 0	2	67
		Poruchy spánku	17 9	6	65
		Tachykardie/palpitace	18 0	6	59
		Tinnitus a další sluchové obtíže	17 7	12	38
6	1	Jak důležitý je „ minimální počet příznaků “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	23 9	25	38
	2	<i>Otázka nebyla ve 2. kole položena</i>		-	-
7	1	Jak důležité je „ zahrnutí shluků příznaků “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	23 7	8	55
	2	Jak důležité je „ zahrnutí shluků příznaků “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	17 9	4	68
8	1	Jak důležité je „ zahrnout následující deskriptory povahy příznaků “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?			
		• Kolísání	23	17	52
		• Nárůst	1	17	49
		• Nový nástup	23	7	69
		• Přetrvávání	1	5	78
		• Relaps	23 3	9	62
			23 7		

			23 0		
	2	Jak důležité je „ <u>vedle deskriptoru PŘETRVÁVÁNÍ zahrnout další deskriptory povahy příznaků</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu? <ul style="list-style-type: none"> • Kolísání • Nárůst • Nový nástup • Relaps 	18 4 18 2 18 3 18 3	10 22 5 6	55 36 69 65
9	1	Jak důležité je „ <u>zahrnout pouze příznaky jiné než ty, které jsou považovány za následky dobře popsanych akutních komplikací COVID-19 (tj. mrtvice, syndrom akutní respirační tísně, akutní renální selhání, myokarditida, trombóza, syndrom postintenzivní péče [PICS])</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	23 0	18	60
	2	Jak důležité je „ <u>vyloučit příznaky, které jsou přímo spojeny s akutními komplikacemi COVID-19 (jako je mrtvice, syndrom akutní respirační tísně, akutní renální selhání, myokarditida, trombóza, syndrom postintenzivní péče [PICS])</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	18 0	14	63
10	1	Jak důležité je, aby byl „ <u>postcovidový syndrom považován za diagnózu stanovenou zdravotnickým pracovníkem postupným vyloučením, není-li příznaky možné vysvětlit alternativní diagnózou</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	23 1	5	71
	2	<i>Otázka nebyla ve 2. kole položena</i>		-	-
11	1	Jak důležité je, aby bylo možné „ <u>definici postcovidového syndromu aplikovat na všechny populace včetně těhotných žen nebo žen po porodu: malých dětí; novorozenců: osob trpících chronickým onemocněním; osob trpících HIV: starších osob: nebo imunokompromitovaných osob v důsledku jiných onemocnění</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	23 0	7	69

	2	Jak důležité je „ <u>zahrnout samostatnou klinickou definici případu postcovidového syndromu, která by se týkala dětí</u> “?	17 3	2	79
12	2	Jak důležité je, aby „ <u>příznaky měly dopad na každodenní fungování</u> “ pro klinickou definici případu postcovidového syndromu?	17 8	2	77

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int/>, accessed 31 August 2021).
2. COVID-19. World Health Statistics. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>, accessed 31 August 2021).
3. Long Covid: what is it, and what is needed? London: Royal Society; 23 October 2020. DES7217.
4. GBD Long COVID Collaborators. Surviving COVID-19: a global systematic analysis of long COVID disability in 2020. (submitted).
5. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>, accessed 31 August 2021).
6. Janet V Diaz, Joan B Soriano. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post COVID-19 condition: a WHO protocol. Protocol Exchange. 2021. doi:10.21203/rs.3.pex-1480/v1 (<https://protocolexchange.researchsquare.com/article/pex-1480/v1>, accessed 31 August 2021).
7. Dalkey N, Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. Management Science. 1963;9(3):458–467. doi:10.1287/mnsc.9.3.458. hdl:2027/inu.30000029301680.
8. Brown BB. Delphi process: a methodology used for the elicitation of opinions of experts. Santa Monica (CA): RAND Corporation; 1968 (<https://www.rand.org/pubs/papers/P3925.html>, accessed 31 August 2021).
9. Green KC, Armstrong JS, Graefe A. Methods to elicit forecasts from groups: Delphi and prediction markets compared. Foresight: International Journal of Applied Forecasting. 2007 (https://repository.upenn.edu/marketing_papers/157/, accessed 31 August 2021).
10. Rowe G, Wright G. The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis. Intl J Forecasting. 1999;15(4):353–375.
11. Murphy E, Black N, Lamping D, McKee C, Sanderson C. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development: a review. Health Technol Assess. 1998;2(3).
12. Shanbehzadeh M, Kazemi-Arpanahi H, Mazhab-Jafari K, Haghiri H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) surveillance system: development of COVID-19 minimum data set and interoperable reporting framework. J Educ Health Promot. 2020;9:203. doi:10.4103/jehp.jehp_456_20. eCollection 2020. PMID: 33062736.
13. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. Crit Care. 2021;25(1):106. doi:10.1186/s13054-021-03491-y. PMID: 33726819.
14. Schell CO, Khalid K, Wharton-Smith A, Oliwa JN, Sawe HR, Roy N et al. Essential emergency and critical care – a consensus among global clinical experts. medRxiv preprint. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.03.18.21253191> (this version posted 25 March 2021).
15. CDC. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985;34(25):373–5. PMID: 2989677.
16. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. JAMA. 2019;322(6):499–500. doi:10.1001/jama.2019.8312. PMID: 31276153.
17. Smith S, Rahman O. Post intensive care syndrome. StatPearls Publishing; 2021.
18. Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, Beale R, Bhadelia N, Bogaert D et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. Lancet. 2020;396(10260):e71–e72. doi:10.1016/S0140-6736(20)32153-X. PMID: 33069277.
19. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019. PMID: 34308300.
20. Burns KE, Duffett M, Kho ME, Meade MO, Adhikari NK, Sinuff T et al. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. CMAJ. 2008;179(3):245–52. doi:10.1503/cmaj.080372. PMID: 18663204.
21. Editorial. COVID-19 pathophysiology: looking beyond acute disease. Lancet Respir Med. 2021;9(6):545.
22. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI, Ishihara T. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. N Engl J Med. 2020;383(9):885–886. doi:10.1056/NEJMc2013020. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32530584.

-
23. Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, Bramante C, Callahan TJ, Chute CG et al. Challenges in defining long COVID: striking differences across literature, electronic health records, and patient-reported information. medRxiv. 2021:2021.03.20.21253896. doi:10.1101/2021.03.20.21253896. Preprint. PMID: 33791733.
24. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;36:100899. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100899. eCollection 2021 Jun. PMID: 34036253.
25. Soriano JB, Waterer G, Peñalvo JL, Rello J, Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post COVID-19 condition. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2004423. doi:10.1183/13993003.04423-2020. PMID: 33380509.
26. Sun C, Hong S, Song M, Li H, Wang Z. Predicting COVID-19 disease progression and patient outcomes based on temporal deep learning. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2021;21(1):45. doi:10.1186/s12911-020-01359-9. PMID: 33557818.
27. Lancet Digital Health. Artificial intelligence for COVID-19: saviour or saboteur? *Lancet Digit Health*. 2021;3(1):e1. doi:10.1016/S2589-7500(20)30295-8. PMID: 33735062.
28. Muller JE, Nathan DG. COVID-19, nuclear war, and global warming: lessons for our vulnerable world. *Lancet*. 2020;395(10242):1967–1968. doi:10.1016/S0140-6736(20)31379-9. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32539935.
29. Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, Carson G, Hastie C, Kaushic C et al. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(5):601–602. doi:10.1016/S1473-3099(21)00043-8.
30. Lerner AM, Robinson DA, Yang L, Williams CF, Newman LM, Breen JJ et al. Toward understanding COVID-19 recovery: National Institutes of Health Workshop on Postacute COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(7):999–1003. doi:10.7326/M21-1043. PMID: 33780290.
31. WHO Clinical case definition working group on post COVID-19 condition. Towards a universal understanding of post COVID-19 condition. *Bull World Health Organ*; 2021 (in press).
32. Barsevick A. Defining the symptom cluster: how far have we come? *Seminars in Oncology Nursing*. 2016;32(4):334–350.
33. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the patient-made term 'Long Covid' is needed. *Wellcome Open Research*. 2020;5:224.
34. Editorial. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020;396(10266):1861. doi:10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
35. NICE guideline [NG188] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published: 18 December 2020. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2020.
36. Barber C. The problem of 'long haul' COVID. *Scientific American*. 29 December 2020. (<https://www.scientificamerican.com/article/the-problem-of-long-haul-covid/?print=true>, accessed 31 August 2021).
37. Haute Autorité de Santé, France. Covid long : les recommandations de la Haute Autorité de santé. *Service-Public.fr*. 16 February 2021 (<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14678>, accessed 31 August 2021).
38. CDC. COVID-19: your health. Washington (DC): Centers for Disease Control and Prevention; 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>, accessed 31 August 2021).
39. Wikipedia. Long COVID. 2021 (https://en.wikipedia.org/wiki/Long_COVID, accessed 31 August 2021).
40. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–605. doi:10.1038/s41591-021-01283-z. PMID: 33753937.