

## Analisi degli effetti a lungo termine dell'infezione da COVID-19 (long-COVID) in Italia durante e dopo l'emergenza pandemica e strategia di risposta

Analysis of the long-term effects of COVID-19 infection (long-COVID) in Italy during and after the pandemic emergency and response strategy

Tiziana Grassi<sup>1</sup>, Dorina Tiple<sup>2</sup>, Marika Villa<sup>1</sup>, Tiziana Grisetti<sup>1</sup>, Flavia Pricci<sup>1</sup>, Marco Florida<sup>3</sup>, Marina Giuliano<sup>3</sup>, Luigi Castriotta<sup>4,5</sup>, Valentina Rosolen<sup>5</sup>, Yvonne Beorchia<sup>4</sup>, Caterina Fanizza<sup>6</sup>, Lucia Bisceglia<sup>6</sup>, Paolo Francesconi<sup>7</sup>, Francesco Profili<sup>7</sup>, Guglielmo Bonaccorsi<sup>8</sup>, Mario Bruschi<sup>8</sup>, Graziano Onder<sup>9,10</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento Malattie di Cardiovascolari, Endocrino-Metaboliche e Invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>2</sup> Dipartimento di Neuroscienze, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>3</sup> Centro Nazionale Salute Globale, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>4</sup> Istituto di Igiene ed Epidemiologia Valutativa, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

<sup>5</sup> Direzione Centrale Salute, Politiche Sociali e Disabilità, Trieste

<sup>6</sup> Epidemiologia e Care Intelligence, Aress Puglia, Bari

<sup>7</sup> Osservatorio di Epidemiologia, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze

<sup>8</sup> Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze

<sup>9</sup> Segreteria Scientifica Presidenza, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>10</sup> Università Cattolica del Sacro Cuore e Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma

**Corrispondenza:** Flavia Pricci; flavia.pricci@iss.it

### Riassunto

**Introduzione:** il long-COVID è una condizione clinica caratterizzata dalla persistenza di sintomi del COVID-19 oltre la risoluzione della fase acuta di malattia. La condizione di long-COVID ha acquisito rilevanza crescente in termini di salute pubblica in considerazione del suo impatto clinico, ma le conoscenze sia sulla sua frequenza sia sullo spettro delle sue caratteristiche cliniche sono ancora largamente incomplete. Per questi motivi, è di grande importanza stabilirne l'impatto sanitario e definire strumenti ottimali per la sua valutazione e diagnosi. A questo scopo, è stato attuato, nel 2021, un progetto del programma del Centro Nazionale per la prevenzione e il Controllo delle Malattie del Ministero della Salute (CCM 2021), coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, dal titolo "Analisi e strategie di risposta a long-COVID".

**Obiettivi e metodi:** il progetto CCM è suddiviso in cinque obiettivi: **1.** definizione delle dimensioni del fenomeno long-COVID, che includeva l'analisi dei flussi dati regionali per misurare le prestazioni di ricovero effettuate (acuti, riabilitazione, lungodegenza), il consumo di risorse (visite specialistiche e consumo di farmaci) e il tasso di istituzionalizzazione in pazienti con storia di COVID-19; **2.** definizione di numero, caratteristiche e distribuzione sul territorio nazionale dei centri long-COVID, che ha previsto un censimento a livello nazionale dei centri di diagnosi e assistenza al long-COVID presenti sul territorio nazionale; **3.** definizione di buone pratiche in tema di long-COVID, che ha incluso la stesura di un documento di riferimento da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti; **4.** definizione di un sistema di sorveglianza long-COVID, che prevedeva la definizione di un dataset di informazioni e l'identificazione di un campione di centri clinici che si occupano di assistenza di soggetti con effetti a lungo termine del COVID-19, nonché la progettazione di una piattaforma informatica dedicata alla raccolta dati. Il sistema ha, inoltre, previsto una prima fase pilota in un numero limitato di centri per identificare possibili criticità; **5.** strutturazione di una rete nazionale e disseminazione di informazioni, che includeva la messa in rete dei centri aderenti allo studio con la preparazione di workshop o webinar periodici di informazione e aggiornamento e la creazione presso l'ISS di un sito web de-

dicato alla condizione di long-COVID con informazioni generali rivolte al cittadino e una sezione dedicata al progetto; attività di formazione.

**Risultati: Obiettivo 1:** lo studio di coorte condotto su oltre 600.000 individui ha messo in evidenza che le persone esposte all'infezione da SARS-CoV-2, in particolare quelle che sono state ricoverate in ospedale, sembrano utilizzare un maggior numero di risorse sanitarie nei sei mesi successivi all'infezione rispetto a coloro che non sono stati esposti all'infezione. In particolare, gli individui ricoverati in terapia intensiva hanno mostrato tassi di utilizzo di visite ambulatoriali tre volte superiori rispetto ai non esposti e oltre quattro volte più elevati per quanto riguarda gli esami diagnostici strumentali e i ricoveri. Lo studio caso-controllo ha riportato un aumento rischio di iniziare una terapia con antidepressivi tra gli individui esposti all'infezione da SARS-CoV-2 rispetto a quelli non esposti e, in particolare, tra coloro che sono stati ricoverati durante l'infezione acuta. Inoltre, la vaccinazione anti-COVID-19 sembra esercitare un ruolo protettivo in questo contesto. **Obiettivo 2:** il questionario sviluppato per la definizione delle tipologie di assistenza clinica a pazienti con long-COVID è stato completato da 124 centri clinici. La maggior parte di questi ha fornito assistenza attraverso visite ambulatoriali o servizi di day hospital con visite programmate o il rinvio a cure primarie e possedeva competenze specialistiche che hanno permesso un approccio multidisciplinare. **Obiettivo 3:** un team multidisciplinare di 16 esperti, rappresentativo della natura multi-sistemica del long-COVID, ha elaborato raccomandazioni per la gestione dei soggetti con long-COVID, che si basano sulle più attuali conoscenze sul tema, con lo scopo di contribuire a standardizzare le attività dei centri clinici sul territorio nazionale. **Obiettivo 4:** il sistema di sorveglianza clinica ha consentito di raccogliere dati di oltre 1.200 pazienti da 30 centri clinici per la definizione dei sintomi, le loro modalità di aggregazione in *cluster* e i fattori associati. **Obiettivo 5:** il sito ISS sul long COVID ha raccolto informazioni aggiornate sulla condizione di long-COVID e sui risultati del progetto CCM, in particolare con l'elenco dei centri clinici, le pubblicazioni e i link ai webinar e ai workshop. Inoltre, è stato attuato un corso FAD sulla piattafor-

ma EDU-ISS dal titolo "Il long-COVID: un nuovo scenario clinico", con oltre 14.000 partecipanti.

**Conclusioni:** i risultati di questo studio mostrano che il long-COVID rappresenta una condizione frequente nel nostro Paese e che, per l'ampiezza dei numeri e dello spettro della sintomatologia, ha un impatto sostanziale sul consumo di risorse. Ciò dimostra che sarà necessario attuare, garantire e monitorare standard assistenziali ben definiti per questa condizione.

**Parole chiave:** COVID-19, long-COVID, risorse sanitarie, buone pratiche cliniche, comunicazione e formazione

## Abstract

**Background:** the long-COVID condition is gaining increasing relevance in terms of public health, but few studies have evaluated its impact on use of healthcare resources and the organizational responses of healthcare systems. Although many studies have evaluated case studies of individuals with long-COVID, the clinical spectrum of symptoms is still poorly defined due to the heterogeneity of the populations studied, the variability of the definitions used, and the absence of disease markers. In this context, in 2022, a project was designed and implemented in cooperation between the National Centre for Prevention and Control of the Italian Ministry of Health and the Italian National Health Institute (Istituto Superiore di Sanità, ISS).

**Objectives and methods:** this project was articulated into five main objectives: **1.** definition of the health care dimensions of the long-COVID phenomenon. This objective included an analysis of regional data flows to measure use of hospitalization services (acute, rehabilitation, long-term care), resource consumption (specialist visits and drug consumption), and the rate of institutionalization in patients with a history of COVID-19; **2.** definition of number, characteristics, and distribution of long-COVID centres across the national territory. This objective has been implemented through a national survey of long-COVID diagnosis and assistance centres; **3.** definition of clinical good practices about the management of long-COVID condition by a multidisciplinary group of experts; **4.** definition of a long-COVID surveillance system; including the definition of a specific data set of information and the identification of a sample of clinical centres that deal with the care of subjects with long-term effects of COVID-19 and the setup of a dedicated online platform; a phone survey based on more than 1,000 interviews assessed the spectrum of symptoms reported; **5.** structuring a national network and providing information, which included networking of the centres participating in the study with the dissemina-

tion of periodic information and update workshops or webinars; the creation of a website dedicated to the long-COVID condition, with general information for citizens and a section dedicated to the project; training activities.

**Results: Objective 1:** a cohort study of over 600,000 individuals showed that people exposed to SARS-CoV-2 infection, particularly those who were hospitalized, appear to use more healthcare resources in the 6 months following infection than those who were not exposed. Individuals hospitalized in intensive care showed rates of outpatient visits 3 times higher than those who were not exposed and over 4 times higher rates for diagnostic imaging tests and hospitalizations. The case-control study found an increased risk of initiating antidepressant therapy among individuals exposed to SARS-CoV-2 infection compared to those who were not exposed, particularly among those who were hospitalized during acute infection. Furthermore, COVID-19 vaccination may play a protective role in this context. **Objective 2:** 124 clinical centres completed the questionnaire developed to define the patterns of clinical care for patients with long-COVID. Most centres provided care through outpatient visits or day hospital services with scheduled visits or referral to primary care and had specialist skills that allowed a multidisciplinary approach to the subject with suspected long-COVID condition. **Objective 3:** a multidisciplinary team, representative of the multi-systemic nature of long-COVID, with the participation of 16 experts, developed recommendations for the management of patients with long-COVID, based on current knowledge on the topic, with the aim of contributing to standardizing the activities of clinical centres throughout Italy. **Objective 4:** the clinical surveillance system has allowed the collection of data from over 1,200 patients from 30 clinical centres for the definition of symptom, their aggregation in clusters, and associated factors. Information on symptom profile was also assessed through a phone survey of more than 1,000 participants. **Objective 5:** the ISS website on long COVID provided information on the long-COVID condition and illustrated the CCM project, with links to webinars and workshops. In addition, a FAD course – entitled 'long-COVID: a new clinical scenario' – was implemented on the EDU-ISS platform, with over 14,000 participants.

**Conclusions:** the results of this study show that long-COVID is a frequent condition in our country, which, due to the amplitude of numbers and the spectrum of symptoms, has a substantial impact on resource consumption. This demonstrates that it will be necessary to implement, guarantee and monitor well-defined care standards for this condition.

**Keywords:** COVID-19, long-COVID, health resources, good clinical practices, communication and training

## Introduzione

Sin dal suo inizio, nel 2020, la pandemia da SARS-CoV-2 ha colpito un ampio numero di individui in tutto il mondo. Secondo l'OMS, ad aprile 2024, sono stati segnalati a livello globale oltre 700 milioni di casi confermati e più di 7 milioni di decessi.<sup>1</sup> A distanza di alcuni anni dall'inizio della pandemia, appare or-

mai chiaro che, per un numero importante di persone colpite da COVID-19, le manifestazioni cliniche non si esauriscono nelle prime settimane della fase acuta sintomatica, ma possono prolungarsi con un complesso eterogeneo di manifestazioni cliniche subacute e croniche che precludono un pieno ritorno allo stato di salute precedente. Questa condizio-

ne di persistenza di sintomi, che può riguardare soggetti di qualunque età e con varia gravità della fase acuta di malattia, è stata riconosciuta come un'entità clinica specifica, denominata long-COVID. Le sequele post-acute hanno acquisito maggiore importanza per la salute pubblica a causa della loro prevalenza significativa, della loro persistenza a lungo termine e di un impatto negativo sulla qualità della vita, sulle attività quotidiane, sulla capacità lavorativa e sullo stato occupazionale.<sup>2</sup>

Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Regno Unito definisce: ● come "COVID-19 sintomatico in corso" la persistenza dei sintomi tra 4 e 12 settimane; ● come "sindrome post-COVID-19" la persistenza per 12 settimane o più; ● come "long-COVID" qualsiasi persistenza oltre le 4 settimane.<sup>3</sup> Anche il Dipartimento della salute e dei servizi umani (DHHS) e i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) degli Stati Uniti definiscono il long-COVID come segni, sintomi e condizioni che continuano o si sviluppano per 4 settimane o più dopo la fase iniziale dell'infezione.<sup>4</sup> Infine, l'OMS definisce come condizione post-COVID-19, comunemente nota come long-COVID, la continuazione o lo sviluppo di nuovi sintomi 3 mesi dopo l'infezione iniziale da SARS-CoV-2, con i sintomi che perdurano per almeno 2 mesi.<sup>5</sup> In tutte le definizioni di cui sopra, il long-COVID è caratterizzato da un ampio spettro di problemi di salute che non hanno altra spiegazione. Questa premessa, insieme al numero estremamente elevato di segni, sintomi e condizioni attribuiti al long-COVID e all'assenza di un marcatore specifico per la condizione, ha determinato importanti difficoltà diagnostiche e, nel complesso, lo spettro dei sintomi del COVID a lungo termine rimane ancora definito in maniera incompleta, così come il suo impatto sull'uso delle risorse sanitarie. Infine, sono pochi gli studi che hanno valutato le risposte organizzative a questa condizione emergente ed esiste la necessità di produrre raccomandazioni per il personale sanitario e realizzare una maggiore comunicazione e informazione su questa condizione. Il progetto CCM 2022 "Analisi e strategie di risposta a long-COVID" è stato disegnato e condotto allo scopo di incrementare le conoscenze sulla condizione di long-COVID e uniformare l'approccio al trattamento del long-COVID a livello nazionale. Questo obiettivo generale è stato declinato in cinque obiettivi specifici:

- **obiettivo 1:** definire le dimensioni del fenomeno long-COVID;
- **obiettivo 2:** censire i centri nazionali che assistono pazienti con la condizione di long-COVID e valutarne le caratteristiche;
- **obiettivo 3:** definire buone pratiche cliniche per la gestione della condizione di long-COVID;

- **obiettivo 4:** sviluppare uno specifico sistema di sorveglianza nazionale per definire la clinica del long-COVID;

- **obiettivo 5:** definire una rete nazionale di strutture che si occupano di long-COVID e svolgere attività di informazione e formazione.

## Metodologia dello studio

La metodologia dello studio è illustrata nella tabella 1. Per l'obiettivo 1 le dimensioni del fenomeno sono state analizzate indirettamente attraverso il loro impatto sul consumo di risorse sanitarie.

In un primo studio (Studio 1), si è valutato l'uso delle risorse sanitarie in uno studio di coorte retrospettivo multicentrico, basato sulla popolazione. Si sono utilizzati dati amministrativi sanitari regionali di tre Regioni italiane (Puglia, Toscana e Friuli Venezia Giulia). Gli individui che avevano superato l'infezione da SARS-CoV-2 tra febbraio 2020 e dicembre 2021 (soggetti esposti) sono stati appaiati in un rapporto 1:1 per sesso, fascia d'età (40-54, 55-64, 65-74, 75+ anni) e classe di comorbidità a individui che non erano stati infettati da SARS-CoV-2 nel medesimo periodo (non esposti). Per gli esposti e i non esposti, il periodo di follow-up di sei mesi è iniziato 28 giorni dopo che i soggetti esposti sono risultati negativizzati. Il periodo di follow-up è stato censurato a destra in caso di morte o migrazione fuori Regione o reinfezione tra gli esposti e in caso di prima infezione dopo il 23 dicembre 2021 per i non esposti. Si sono confrontati i tassi di ricovero ospedaliero e tassi di utilizzo di visite ambulatoriali e di test diagnostici (numero totale di servizi per persona-mese) fra soggetti esposti e non esposti, utilizzando i rapporti di tasso di incidenza (IRR). L'utilizzo delle risorse sanitarie sopra indicate è stato analizzato considerando la gravità del contesto di cura per l'infezione acuta da SARS-CoV-2 (non ricoverato, ricoverato senza ammissione in terapia intensiva, ricoverato con ammissione in unità di terapia intensiva) e le diverse fasi epidemiche sostenute da diverse varianti di SARS-CoV-2. Queste ultime sono state definite sulla base di quanto indicato dallo studio di Marziano e colleghi (2023).<sup>6</sup> La fase 1 (21 febbraio-30 giugno 2020) è stata caratterizzata dal primo picco epidemico e dal lockdown nazionale, mentre la fase 2 (1° luglio 2020-17 febbraio 2021) è stata segnata da un nuovo picco di casi e dall'introduzione della campagna di vaccinazione contro il COVID-19. Queste due fasi sono state caratterizzate da lignaggi ancestrali di SARS-CoV-2. Le due fasi successive sono state dominate, rispettivamente, dalle varianti Alfa (fase 3: 18 febbraio-1° luglio 2021) e Delta (fase 4: 2 luglio-23 dicembre 2021). Per ciascuno dei servizi sanitari considerati, gli IRR regionali e il relativo intervallo di confidenza al 95%

Obiettivi	Disegno dello studio	Setting e partecipanti	Unità Operative (Fonti)	Misure di outcome
<b>Obiettivo 1</b>	Raccolta e analisi di dati amministrativi sanitari regionali da parte delle Agenzie sanitarie di Toscana e Puglia e dall'Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale per il Friuli Venezia Giulia. <b>Studio 1</b> studio di coorte multicentrico al fine di valutare se esista un'associazione tra l'esposizione a SARS-CoV-2 e il consumo di risorse sanitarie <b>Studio 2</b> studio caso-controllo multicentrico per valutare l'esistenza dell'associazione tra nuova assunzione di farmaci antidepressivi e pregressa infezione da SARS-CoV-2	Popolazione di assistiti residenti in tre Regioni italiane (Friuli Venezia Giulia, Toscana, Puglia). <b>Studio 1:</b> la popolazione di studio per ciascuna Regione era composta da individui di età pari o superiore a 40 anni, residenti continuamente nelle tre Regioni dal 01.01.2015 al 31.12.2019. <b>Studio 2:</b> la popolazione di studio di ciascuna Regione era costituita da adulti residenti in modo continuativo dal 01.01.2015 al 28.02.2020 e senza prescrizioni di farmaci antidepressivi, identificati utilizzando il codice ATC N06A, tra il 01.03.2019 e il 28.02.2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Ente capofila, unità operativa principale e coordinatore dei vari tavoli tecnici: Istituto Superiore di Sanità</li> <li>■ Altri enti/unità operative: ARS Toscana; Aress Puglia; Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Studio 1:</b> Tasso di ospedalizzazione, tasso di utilizzo di visite ambulatoriali e tasso di utilizzo di test diagnostici nella coorte di esposti e non esposti all'infezione da SARS-CoV-2</li> <li>■ <b>Studio 2:</b> proporzione di individui esposti all'infezione da SARS-CoV-2 nel gruppo dei casi e dei controlli *Pubblicazioni su rivista internazionale</li> </ul>
<b>Obiettivo 2</b>	Indagine nazionale diretta a referenti clinici su distribuzione e caratteristiche dei centri di assistenza a long-COVID mediante questionario specifico online	Referenti di centri clinici di assistenza a long-COVID	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Rete Aging, Associazione Rete Cardiologica e Università Cattolica del Sacro Cuore</li> <li>■ Centri ed esperti clinici di aziende sanitarie, università, IRCCS e aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Censimento dei centri di assistenza a long-COVID, definizione della loro distribuzione e caratteristiche, lista dei centri attivi sul territorio nazionale</li> <li>■ Pubblicazione su rivista internazionale</li> </ul>
<b>Obiettivo 3</b>	Definizione di buone pratiche cliniche per la gestione del long-COVID da parte di <i>panel</i> multidisciplinare con identificazione, sviluppo e finalizzazione dei quesiti clinici	<i>Panel</i> multidisciplinare di esperti	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Rete Aging, Associazione Rete Cardiologica e Università Cattolica del Sacro Cuore</li> <li>■ Centri ed esperti clinici di aziende sanitarie, università, IRCCS e aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale</li> <li>■ ISS ed esperti delle varie unità operative, reti IRCCS e centri clinici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Definizione, pubblicazione su siti e su rivista scientifica di documento di buone pratiche cliniche per la gestione del long-COVID</li> <li>■ Pubblicazione su rivista internazionale</li> </ul>
<b>Obiettivo 4</b>	Allestimento di sorveglianza clinica multicentrica nazionale in pazienti assistiti in centri clinici, con raccolta dati centralizzata attraverso piattaforma online e scheda OMS. Indagine telefonica su campione di circa 1.000 individui relativa a impatto e caratteristiche di long-COVID.	Pazienti assistiti in centri di assistenza a long-COVID; soggetti non selezionati intervistati telefonicamente	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Rete Aging, Associazione Rete Cardiologica e Università Cattolica del Sacro Cuore</li> <li>■ Centri ed esperti clinici di aziende sanitarie, università, IRCCS e aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale.</li> <li>■ ARS Toscana e Università di Firenze (indagine telefonica)</li> </ul>	Definizione dello spettro clinico dei sintomi long-COVID: misure di prevalenza dei sintomi, aggregazione di sintomi e casi in cluster, fattori predittivi di ridotta attività lavorativa, associazioni con fase della pandemia, comorbidità e severità della malattia acuta * ■ Pubblicazione su rivista internazionale.
<b>Obiettivo 5</b>	Attività di comunicazione, informazione e formazione attraverso canali ISS e reti IRCCS	Esperti nazionali, personale dei servizi di comunicazione ufficio stampa ISS	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Rete delle Neuroscienze e Neuroriabilitazione, Rete Aging, Associazione Rete Cardiologica e Università Cattolica del Sacro Cuore</li> <li>■ Centri ed esperti clinici di aziende sanitarie, università, IRCCS e aziende ospedaliere su tutto il territorio nazionale</li> <li>■ ISS ed esperti delle varie unità operative, reti IRCCS e centri clinici</li> </ul>	Webinar, workshops, pubblicazione e diffusione di informazione via siti web, corsi di formazione a distanza, convegni

**Tabella 1.** Obiettivi, disegno dello studio, setting e partecipanti, unità operative coinvolte e misure di outcome del Progetto CCM "Analisi e strategie di risposta a long-COVID".

**Table 1.** Objectives, study design, setting and participants, operational units involved and outcome measures of the Italian Project 'Analysis and response strategies to long-COVID'.

(IC95%) sono stati stimati con la regressione di Poisson e la ponderazione della probabilità inversa, il cui peso corrispondeva alla distribuzione per classe d'età e sesso della popolazione italiana al 1° gennaio 2020. Per ogni strato specifico (dato dalla combinazione della classe di gravità del contesto di cura e della fase di SARS-CoV-2), gli IRR regionali sono stati sintetizzati in *pooled* IRR attraverso una metanalisi a effetti casuali ponderati con la varianza inversa (basato sul metodo DerSimonian-Laird).

Nello Studio 2, si è valutata l'associazione fra nuovo utilizzo di farmaci antidepressivi e precedente infezione da SARS-CoV-2 mediante uno studio caso-controllo multicentrico basato su dati amministrativi dei residenti in Friuli Venezia Giulia, Toscana e Puglia. Gli individui con almeno una prescrizione di farmaci antidepressivi – identificati dal codice anatomico-terapeutico-chimico (ATC) N06A – nel periodo di osservazione (29 febbraio 2020-dicembre 2022 per Friuli Venezia Giulia e Puglia; 29 febbraio 2020-dicembre 2021 per la Toscana) sono stati definiti come casi. I controlli sono stati selezionati dalla popolazione di studio con metodo *Incidence density sampling* con un rapporto 1:1 tra casi e controlli e appaiamento per sesso e classe d'età. I controlli possono essere considerati anche come casi se hanno successivamente ricevuto una prescrizione di farmaco antidepressivo. L'esposizione è stata definita come positività al tampone diagnostico per l'infezione da SARS-CoV-2, secondo quanto previsto dalla normativa nazionale,<sup>7,8</sup> entro i 365 giorni dalla data indice (data di prima prescrizione di farmaco antidepressivo nel periodo di osservazione). L'esposizione è stata ulteriormente classificata in base alla gravità dell'infezione nella fase acuta, distinguendo tra esposti non ricoverati ed esposti ricoverati. Nel caso di infezione da SARS-CoV-2 e successiva reinfezione nello stesso periodo, il livello di gravità assegnato è stato quello maggiore. L'associazione tra nuovo utilizzo di farmaci antidepressivi e infezione da SARS-CoV-2 è stata valutata mediante analisi di regressione logistica condizionale multipla con e senza stratificazione per stato vaccinale anti-COVID-19. Sono stati calcolati gli *odds ratio* (OR) e i rispettivi IC95%. I risultati ottenuti su base regionale sono stati successivamente sintetizzati mediante metanalisi a effetti casuali ponderati con la varianza inversa (metodo DerSimonian-Laird).

**Per l'obiettivo 2** è stato implementato un sondaggio nazionale online dei centri che forniscono assistenza per long-COVID. Le informazioni sono state raccolte attraverso una piattaforma online per inserimento dei dati che prevedeva una registrazione con accreditamento con due livelli di sicurezza. I dati raccolti includevano la data di inizio dell'attività, la

popolazione target (adulta, pediatrica o entrambe), la modalità di assistenza (ambulatoriale, day hospital, ricovero, servizi riabilitativi), la specialità del medico coordinatore, il tipo e il numero di specialisti disponibili, i test diagnostici e strumentali disponibili, l'uso della telemedicina, le relazioni con la medicina e la pediatria di base e l'uso di questionari specifici. Data la natura del questionario e dei dati raccolti, i dati sono stati presentati in maniera descrittiva.

**Per l'obiettivo 3** è stato costituito un tavolo di lavoro multidisciplinare, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità, rappresentativo della natura multi-sistemica della sindrome long-COVID, con coinvolgimento di professionisti con *expertise* in diverse specialità (medicina interna, geriatria, pneumologia, cardiologia, neurologia, pediatria, infettivologia e odontoiatria), di un medico di medicina generale, di un biologo e di un rappresentante dei pazienti. Gli esperti sono stati identificati principalmente all'interno delle unità operative partecipanti al Progetto e sono stati coinvolti anche esperti esterni. In una prima riunione del tavolo di lavoro, sono state definite le domande di ricerca per coprire varie aree di interesse: accesso ai servizi long-COVID e organizzazione (domande 1-2), valutazione clinica (domande 3-5), organizzazione dei servizi (domande 6-7). È stata effettuata una ricerca opportunistica della letteratura scientifica per ogni domanda di ricerca. Sono state ricercate principalmente linee guida sulla gestione e presa in carico del long-COVID redatte da istituzioni internazionali. Sono stati prodotti documenti di sintesi per la definizione di raccomandazioni relative a ognuno dei quesiti specifici. I documenti di sintesi sono stati condivisi con tutti gli esperti del panel nel corso di riunioni periodiche. Considerando i benefici e rischi che l'attuazione delle raccomandazioni comportano, il *panel* di esperti ha formulato i principi di "buone pratiche" (tabella 2).

**Per l'obiettivo 4** è stato allestito uno studio multicentrico di coorte. La partecipazione allo studio è stata offerta a tutti i 124 centri di assistenza long-COVID precedentemente individuati in un'indagine nazionale.<sup>9</sup> Lo studio è iniziato a gennaio 2023 e si è concluso a marzo 2024, con dati estratti il 2 aprile 2024. I dati sono stati inseriti dai centri partecipanti, utilizzando una piattaforma online dedicata con due livelli di autenticazione che includevano password monouso. Per la raccolta dei dati, è stata utilizzata una versione abbreviata del Post-COVID-19 CRF del OMS per COVID-19 che includeva dati demografici dei pazienti, comorbidità, gravità e tempistica della fase acuta di COVID, stato funzionale soggettivo dopo l'infezione, impatto della infezione da SARS-CoV-2 sull'attività lavorativa, più 30 sintomi diversi.<sup>10</sup> I criteri di inclusione erano età  $\geq 12$  anni, data nota

Accesso ai servizi long-COVID	1. Chi deve ricevere una valutazione per il Long-COVID e quando?	
	2. Chi deve valutare il paziente con sospetta condizione di Long-COVID?	
Valutazione clinica	3. Che tipo di valutazione deve ricevere una persona con sospetta condizione di Long-COVID?	
	4. Quali bambini devono essere valutati per il Long-COVID, quando e con che tipo di valutazione?	
	5. Come valutare	a. Astenia (Fatigue)
		b. Sintomi respiratori (tosse e dispnea)
		c. Palpitazioni/tachicardia
		d. Dolore toracico
		e. Cefalea
		f. Disturbi disautonomici (sintomi gastro-intestinali, ipotensione, sudorazione)
		g. Brain fog/Deficit cognitivo
		h. Ansia e depressione
		i. Disturbi del sonno
		j. Disturbi del cavo orale
Organizzazione dei servizi	6. Come gestire un paziente con Long-COVID?	
	7. Come deve essere organizzato un servizio Long-COVID?	

**Tabella 2.** Buone pratiche cliniche: domande relative alla gestione dei pazienti affetti da long-COVID definite dal gruppo di esperti.  
**Table 2.** Good clinical practice: questions related to the management of long-COVID patients defined by the expert panel.

Setting/ Fase	Visite Ambulatoriali		Test Diagnostici		Ospedalizzazioni	
	Pooled IRR*	(IC95%)	Pooled IRR*	(IC95%)	Pooled IRR*	(IC95%)
<b>Non ricoverati</b>						
Fase 1	1,33	(0,85-2,08)	1,84	(0,96-3,5)	1,52	(0,80-2,90)
Fase 2	1,25	(0,98-1,59)	1,42	(1,08-1,86)	1,12	(0,77-1,63)
Fase 3	1,17	(0,99-1,38)	1,37	(1,09-1,72)	1,11	(0,77-1,60)
Fase 4	1,11	(0,89-1,37)	1,35	(1,08-1,69)	1,00	(0,69-1,47)
<b>Ricoverati senza ammissione in Terapia intensiva</b>						
Fase 1	2,08	(1,68-2,58)	3,43	(2,25-5,2)	1,91	(1,25-2,92)
Fase 2	2,19	(1,79-2,67)	3,35	(2,22-5,05)	2,36	(1,45-3,82)
Fase 3	2,06	(1,79-2,38)	3,10	(2,33-4,12)	2,13	(1,24-3,67)
Fase 4	1,93	(1,74-2,14)	2,86	(1,66-4,92)	1,87	(0,89-3,93)
<b>Ricoverati con ammissione in Terapia intensiva</b>						
Fase 1	3,40	(1,40-8,30)	7,03	(2,72-18,17)	4,76	(2,08-10,87)
Fase 2	3,11	(2,49-3,88)	5,64	(3,89-8,18)	4,69	(2,07-10,65)
Fase 3	3,21	(2,64-3,90)	6,17	(4,18-9,13)	5,22	(1,58-17,18)
Fase 4	3,01	(1,33-6,82)	4,72	(2,79-8,01)	5,38	(0,46-62,36)
<b>Overall</b>	<b>1,87</b>	<b>(1,65-2,12)</b>	<b>2,75</b>	<b>(2,32-3,26)</b>	<b>1,98</b>	<b>(1,66-2,36)</b>

**IRR:** rapporti di tasso di incidenza / *incidence rate ratios*;  
**IC:** intervallo di confidenza / *confidence interval*

\* Pooled IRR ottenuti dalla metanalisi degli IRR di tre Regioni (Friuli Venezia Giulia, Toscana, Puglia) a effetti random con metodo di DerSimonian-Laird. / *Pooled IRRs obtained from the meta-analysis of the IRRs of three regions (Friuli Venezia Giulia, Tuscany, Apulia) with random effects using the DerSimonian-Laird method.*

**Tabella 3.** Rapporti di tassi di incidenza (IRR) aggregati relativi a visite ambulatoriali, test diagnostici strumentali e ospedalizzazioni, stratificati in base alla fase di SARS-CoV-2 e al setting di cura dell'infezione acuta.

**Table 3.** Aggregated incidence rate ratios (IRRs) of outpatient visits, instrumental diagnostic tests, and hospitalisations, stratified by SARS-CoV-2 stage and acute infection care setting.

dell'infezione acuta da SARS-CoV-2 e almeno un sintomo persistente in una valutazione clinica eseguita almeno 4 settimane dopo l'infezione acuta. La gravità della malattia acuta da SARS-CoV-2 è stata definita come lieve, moderata, grave o critica secondo la classificazione OMS.<sup>10</sup> L'assistenza respiratoria è stata classificata come nessuna, flusso di ossigeno basso o elevato, pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP), ventilazione meccanica e ossigenazione extracorporea a membrana (ECMO). La fase della pandemia è stata classificata come pre-Omicron o Omicron in base alla data in cui si è verificata l'infezione acuta (prima o dopo il 23 dicembre 2021).<sup>11</sup> I valori medi sono stati confrontati mediante il test T di Student e le proporzioni mediante il test del  $\chi^2$  in tabelle di contingenza. L'impatto di covariate multiple sui cambiamenti nell'attività lavorativa è stato valutato in modelli di regressione logistica multivariata e si sono eseguite due analisi dei cluster separate per sintomi e casi: il *clustering* dei sintomi è stato analizzato mediante *clustering* gerarchico di variabili, il *clustering* dei casi con il metodo di *clustering* automatico two-step, con valutazione della qualità del modello finale secondo il criterio informativo bayesiano di Schwarz.

**Per l'obiettivo 5** sono state svolte attività di comunicazione e informazione attraverso la progettazione e pubblicazione di un sito web dedicato al long-COVID che contiene informazioni sulla condizione, l'elenco dei centri di assistenza attivi sul territorio nazionale e un indirizzo di posta elettronica per richieste informative. Inoltre, sono stati organizzati webinar e workshop online, un corso di formazione a distanza e un convegno finale di presentazione dei risultati del progetto.

## Risultati

### Obiettivo 1

Per quanto riguarda lo Studio 1, la coorte finale dello studio sull'analisi delle risorse sanitarie è risultata composta da 307.994 esposti all'infezione da SARS-CoV-2 abbinati a un uguale numero di individui non esposti. Tra gli individui esposti, il 92,2% non era stato ricoverato in ospedale durante l'infezione acuta, il 7,3% era stato ricoverato in un reparto non di terapia intensiva e lo 0,5% era stato ricoverato in terapia intensiva. Rispetto ai non esposti, gli individui esposti all'infezione da SARS-CoV-2, in particolare le persone ricoverate – sia con sia senza ammissione in terapia intensiva – hanno riportato un maggiore utilizzo di visite ambulatoriali, di test diagnostici e di ospedalizzazioni (tabella 3). In particolare, nelle diverse fasi della SARS-CoV-2, i *pooled* IRR dei ricoverati con ammissione in terapia intensiva rispetto ai non esposti sono variati da un minimo di 3,01 (IC95% 1,33-6,82) della fase

4 a un massimo di 3,40 (IC95% 1,40-8,30) della fase 1 per le visite ambulatoriali, da 4,72 (IC95% 2,79-8,01) della fase 4 a 7,03 (IC95% 2,72-18,17) della fase 1 per i test diagnostici, e da 4,69 (IC95% 2,07-10,65) della fase 2 a 5,38 (IC95% 0,46-62,36) della fase 4 per le ospedalizzazioni. Gli individui esposti che sono stati ricoverati durante l'infezione acuta da SARS-CoV-2 hanno riportato tassi di utilizzo delle visite ambulatoriali e delle ospedalizzazioni superiori di oltre il doppio rispetto a quelli dei non esposti nei 6 mesi successivi all'infezione acuta e tassi di procedure diagnostiche strumentali oltre 3 volte più alti.<sup>11</sup>

Nello Studio 3, l'infezione da SARS-CoV-2 è risultata associata a un aumentato rischio di iniziare ad assumere farmaci antidepressivi. La relazione tra prescrizione di farmaci antidepressivi e l'esposizione a SARS-CoV-2 nei 365 giorni precedenti alla data indice è risultata eterogenea tra le regioni per quanto riguarda i non ricoverati ( $I^2$ : 90,1%;  $p < 0,001$ ), con OR pari a 1,29 (IC95% 1,23-1,35) in Friuli Venezia Giulia, 1,23 (1,19-1,26) in Puglia, 1,39 (IC95% 1,33-1,46) in Toscana (tabella 4). Diversamente, i risultati per gli individui ricoverati per SARS-CoV-2 non hanno mostrato eterogeneità significativa tra Regioni ( $I^2$ : 0,0%;  $p = 0,524$ ) e l'OR complessivo ottenuto è di 2,93 (IC95% 2,73-3,15) (tabella 4). Dalle analisi stratificate per stato vaccinale, è stato osservato che tra gli individui non ricoverati durante l'infezione acuta da SARS-CoV-2, l'OR complessivo per gli individui non vaccinati è stato di 1,60 (IC95% 1,53-1,69) e quello per i vaccinati di 1,15 (IC95% 1,09-1,20); tra gli individui ospedalizzati durante l'infezione acuta da SARS-CoV-2, l'OR complessivo per gli individui non vaccinati è stato di 3,68 (IC95% 2,99-4,54) e quello per i vaccinati di 2,42 (IC95% 2,10-2,78) (tabella 5).<sup>12</sup>

### Obiettivo 2

Il censimento dei centri di assistenza a pazienti con long-COVID si è svolto tra febbraio e maggio 2022. I centri che hanno completato l'indagine sono stati 124; la metà di essi si trovava nel Nord Italia. La maggior parte (88,9%) ha fornito assistenza tramite visite ambulatoriali o servizi di day hospital. Undici (8,9%) hanno assistito pazienti pediatrici. L'accesso ai centri includeva visite programmate per pazienti precedentemente ricoverati (67,7%), segnalazioni da cure primarie (62,1%), da altri specialisti (46,8%) e, meno comunemente, da altri servizi. Quasi la metà dei centri (46,3%) ha iniziato la propria attività all'inizio della pandemia (marzo-settembre 2020). Quasi tutti (93,5%) presentavano canali di comunicazione con la medicina generale e il 21,8% ha utilizzato strumenti di telemedicina. Il numero medio di pazienti seguiti è stato di 40 al mese (mediana 20, IQR 10-40). Nella maggior parte dei casi, il coordinatore

Gravità dell'infezione	Regione	OR	(IC95%)
Non ricoverati	Friuli Venezia Giulia	1,29	(1,23-1,35)
	Puglia	1,23	(1,19-1,26)
	Toscana	1,39	(1,33-1,46)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 90,1%; p&lt;0,001)</b>	<b>1,30</b>	<b>(1,21-1,40)</b>
Ricoverati	Friuli Venezia Giulia	3,06	(2,52-3,73)
	Puglia	2,75	(2,41-3,14)
	Toscana	3,00	(2,72-3,30)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 0,0%; p=0,524)</b>	<b>2,93</b>	<b>(2,73-3,15)</b>

**Nota:** le regressioni logistiche multiple sono state aggiustate per provincia di residenza, MCS, residenza in una struttura per anziani alla data indice. / **Note:** multiple logistic regressions were adjusted for province of residence, MCS, residence in an elderly care facility at the index date.

**OR:** odds ratio / odds ratio; **IC:** intervallo di confidenza / confidence interval; **MCS:** punteggio di comorbidità multisorgente / multisource comorbidity score

**Tabella 4.** Metanalisi di regressioni logistiche condizionali multiple che studiano l'associazione tra nuova prescrizione di farmaci antidepressivi e l'esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 nei 365 giorni antecedenti alla data indice.

**Table 4.** Meta-analysis of multiple conditional logistic regressions studying the association between new antidepressant drug prescription and exposure to SARS-CoV-2 infection in the 365 days prior to the index date.

Gravità dell'infezione e stato vaccinale	Regione	OR	(IC95%)
Non ricoverati senza vaccinazione anti-COVID	Friuli Venezia Giulia	1,73	(1,53-1,95)
	Puglia	1,55	(1,42-1,69)
	Toscana	1,60	(1,49-1,72)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 0,0%; p=0,381)</b>	<b>1,60</b>	<b>(1,53-1,69)</b>
Non ricoverati con vaccinazione anti-COVID	Friuli Venezia Giulia	1,19	(1,12-1,27)
	Puglia	1,11	(1,07-1,15)
	Toscana	1,17	(1,07-1,27)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 49,5%; p=0,138)</b>	<b>1,15</b>	<b>(1,09-1,20)</b>
Ricoverati senza vaccinazione anti-COVID	Friuli Venezia Giulia	4,40	(3,12-6,22)
	Puglia	2,97	(2,34-3,77)
	Toscana	3,94	(3,44-4,51)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 60,0%; p=0,082)</b>	<b>3,68</b>	<b>(2,99-4,54)</b>
Ricoverati con vaccinazione anti-COVID	Friuli Venezia Giulia	2,21	(1,59-3,09)
	Puglia	2,57	(2,08-3,18)
	Toscana	2,35	(1,86-2,95)
	<b>Pooled (I<sup>2</sup>: 0,0%; p=0,723)</b>	<b>2,42</b>	<b>(2,10-2,78)</b>

**Nota:** le regressioni logistiche multiple sono state aggiustate per provincia di residenza, MCS, residenza in una struttura per anziani alla data indice. / **Note:** multiple logistic regressions were adjusted for province of residence, MCS, residence in an elderly care facility at the index date.

**OR:** odds ratio / odds ratio; **IC:** intervallo di confidenza / confidence interval; **MCS:** punteggio di comorbidità multisorgente / multisource comorbidity score

**Tabella 5.** Metanalisi di regressioni logistiche condizionali multiple che studiano l'associazione tra nuova prescrizione di farmaci antidepressivi e l'esposizione all'infezione da SARS-CoV-2 nei 365 giorni antecedenti alla data indice, stratificate per stato vaccinale.

**Table 5.** Meta-analysis of multiple conditional logistic regressions studying the association between new antidepressant medication prescription and exposure to SARS-CoV-2 infection in the 365 days prior to the index date, stratified by vaccination status.

del centro era uno specialista in malattie respiratorie (30,6%), malattie infettive (28,2%) o medicina interna (25,0%). Almeno la metà dei centri aveva un supporto specialistico in cardiologia, malattie respiratorie, radiologia, malattie infettive, neurologia e psicolo-

gia, ma circa un quarto dei centri aveva a disposizione solo uno (14,5%) o due (9,7%) specialisti. La valutazione clinica era solitamente supportata da un'ampia gamma di diagnosi di laboratorio e strumentali e da valutazioni multidimensionali.<sup>9</sup>

### Obiettivo 3

Sono state prodotte e approvate dai membri del *panel* multidisciplinare le raccomandazioni per la definizione di principi generali relativi alla valutazione e alla gestione dei pazienti con long-COVID. Il documento finale di buone pratiche è stato pubblicato sul sito dedicato dell'ISS. Il documento è rivolto al paziente con long-COVID, ai professionisti sanitari e al sistema sanitario come organizzazione.

Le domande di ricerca hanno coperto, con quesiti pratici, varie aree di gestione: chi deve essere valutato per long-COVID, da chi, quando e come (domande 1-4), con un approfondimento relativo ai sintomi e alle manifestazioni più importanti (astenia, sintomi respiratori, palpitazioni/tachicardia, dolore toracico, cefalea, disturbi disautonomici, nebbia mentale e deficit cognitivo, ansia e depressione, disturbi del sonno, disturbi del cavo orale, dolore) (domande 5a-5k) e, infine, aspetti gestionali (domanda 6) e organizzativi di struttura (domanda 7) (tabella 2).<sup>13</sup>

### Obiettivo 4

Dopo l'ottenimento delle approvazioni etiche e amministrative, lo studio multicentrico è stato avviato nel gennaio 2023 e gli arruolamenti si sono chiusi nel marzo 2024, con un numero totale di 1,910 pazienti inseriti sulla piattaforma, seguiti in 30 centri clinici. Il follow-up clinico è proseguito fino a settembre 2024. I dati preliminari sono stati presentati all'evento di chiusura del progetto (convegno organizzato all'ISS il 22 maggio 2024). Sono state definite le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti che accedono all'assistenza per sintomi, con particolare riferimento alla caratterizzazione dello spettro dei sintomi e all'identificazione di possibili sottopopolazioni con caratteristiche distinte rispetto a comorbidità, gravità della malattia acuta, fase della pandemia, profilo dei sintomi e impatto sulla capacità lavorativa. I risultati hanno identificato dispnea e astenia come sintomi a maggiore prevalenza, una frequente polisintomaticità con tendenza di alcuni sintomi ad aggregarsi, un impatto significativo su attività lavorativa e un differente spettro di sintomi in adulti e adolescenti. Il relativo manoscritto su 1,297 pazienti è stato sottoposto a ottobre 2024 a una rivista internazionale ed è ora in corso di valutazione. Inoltre, all'evento di chiusura del 22 maggio 2024 sono stati presentati i risultati dell'indagine telefonica su campione di circa 1,000 individui relativa a impatto e caratteristiche di long-COVID, svolta da ARS Toscana con la collaborazione dell'Università di Firenze, anch'essi in corso di pubblicazione.

### Obiettivo 5

All'interno del sito internet dell'Istituto Superiore di Sanità, è stata allestita, pubblicata e periodica-

mente aggiornata una pagina web, in collaborazione con l'ufficio stampa dell'Istituto. Questa pagina web è stata strutturata in una parte generale sulla condizione del long-COVID e una parte specifica sul progetto CCM, allo scopo di fornire informazioni utili sia al cittadino sia ai professionisti sanitari. Ne sono stati aggiornati e ampliati i contenuti sulla base dello stato di avanzamento del progetto CCM e delle pubblicazioni e dei documenti prodotti. La sezione long-COVID del sito ISS riporta, inoltre, l'elenco periodicamente aggiornato dei centri di assistenza a long-COVID a beneficio di pazienti e sanitari, con un indirizzo di posta elettronica a cui indirizzare eventuali richieste di informazioni. Le pagine del sito ISS su long-COVID hanno avuto migliaia di accessi da parte degli utenti, i contenuti web sono disponibili in lingua italiana e inglese e la configurazione degli stessi è disponibile per il download su smartphone. Nell'ambito delle attività di comunicazione e informazione, sono stati svolti 3 webinar sulla condizione del long-COVID dal titolo "Long-COVID: pronti a fronteggiare l'impatto presente e futuro della pandemia?", con lo scopo di fare il punto sulla situazione italiana riguardo alla gestione clinica del long-COVID e alle aree mediche maggiormente coinvolte. Gli eventi hanno previsto la partecipazione di relatori nazionali appartenenti o meno alle unità operative del progetto.

Dal 23 novembre 2023 al 23 aprile 2024, sulla piattaforma EDUISS è stato erogato il corso FAD dal titolo *Il long-COVID: un nuovo scenario clinico*, in collaborazione con il servizio di formazione dell'Istituto Superiore di Sanità. L'obiettivo del corso era di promuovere la formazione del personale sanitario sulla condizione del long-COVID e sulla gestione del paziente sulla base delle attività del progetto CCM-Ministero della Salute. La partecipazione al corso era gratuita e l'evento era accreditato ECM per tutte le professioni sanitarie del Servizio Sanitario Nazionale. Sono stati erogati 20,8 crediti ECM per partecipante e il corso è stato completato da 14.324 utenti. La percentuale di gradimento del corso è stata del 90,36%. Il corso ha visto il coinvolgimento di 11 docenti, di cui 4 docenti dell'Istituto Superiore di Sanità e 7 docenti appartenenti alle unità operative del progetto. La produzione dei materiali ha previsto l'impiego di 37 ore di lavoro.

Infine, è stato svolto il convegno di chiusura del progetto dal titolo "Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (long-COVID)". L'obiettivo del convegno era di presentare i risultati del progetto CCM, di affrontare aspetti epidemiologici e clinici e di condividere le esperienze internazionali su questo tema. Il convegno è stato organizzato all'Istituto Superiore di Sanità in data 22

maggio 2024 grazie alla collaborazione con il servizio formazione dell'ISS. Il convegno ha previsto una modalità di partecipazione ibrida, sia da remoto sia in presenza, e ha coinvolto relatori nazionali e internazionali, alcuni dei quali appartenenti alle unità operative del progetto.

## Discussione

L'infezione da SARS-CoV-2 è risultata associata a un maggiore ricorso di risorse sanitarie nei 6 mesi successivi all'infezione, con un ruolo significativo della gravità dell'infezione acuta. Questi risultati confermano quelli di altri studi che hanno mostrato un maggiore utilizzo dell'assistenza sanitaria tra gli individui guariti dall'infezione da SARS-CoV-2.<sup>14-17</sup> L'infezione da SARS-CoV-2 è risultata associata anche a un rischio aumentato di iniziare una terapia con antidepressivi e tale rischio è risultato maggiore negli individui ricoverati per SARS-CoV-2. Inoltre, i risultati suggeriscono un potenziale ruolo protettivo del vaccino anti-COVID-19 contro i sintomi neuropsichiatrici successivi all'infezione da SARS-CoV-2. Questi risultati suggeriscono che la vaccinazione contro la SARS-CoV-2 potrebbe agire come modificatore dell'effetto dell'esposizione su scala moltiplicativa.<sup>18-20</sup>

La definizione delle caratteristiche dei centri di assistenza a long-COVID attivi in Italia ha mostrato che la maggior parte dei centri aveva un approccio articolato e multidisciplinare alla diagnosi e alla cura del long-COVID. Tuttavia, una minoranza di centri forniva solo un supporto specialistico singolo o doppio. Una limitazione di questo censimento è rappresentata dalla maggiore presenza dei centri del Centro-Nord che potrebbe essere derivata, oltre che dal maggiore impatto iniziale della pandemia in queste Regioni, anche da aspetti di adesione da parte dei centri contattati. Questi risultati possono, comunque, essere di aiuto nella definizione di modelli, interventi e linee guida comuni che possono ridurre lacune ed eterogeneità nell'assistenza ai pazienti con long-COVID.

Percorsi diagnostici e assistenziali specifici per pazienti long-COVID con un approccio multidisciplinare non erano ancora stati definiti. Il documento sulle buone pratiche per la gestione del long-COVID può fornire una base per stabilire percorsi di valutazione, gestione e cura standardizzati a livello nazionale per il long-COVID (negli adulti e nei bambini) da parte dei medici di medicina generale, dei medici specialisti e dei professionisti in ambito psicosociale. L'avvenuta definizione di buone pratiche cliniche può, quindi, migliorare la pratica clinica e la qualità delle cure offerte al paziente e ottimizzare la ridistribuzione di risorse sanitario-assistenziali sulla

base di principi di priorità delle cure grazie all'individuazione di soggetti a maggior rischio di eventi avversi.<sup>13</sup>

Lo studio clinico nazionale coordinato dall'ISS ha caratterizzato una coorte multicentrica a livello nazionale di oltre mille pazienti valutati per sintomi long-COVID in centri specializzati. Questa caratterizzazione ha definito le caratteristiche demografiche e cliniche, i tempi e la gravità dell'infezione acuta, un profilo dettagliato dei sintomi persistenti e il loro impatto sulla capacità lavorativa. Le analisi dei cluster hanno definito aggregazioni di sintomi e di casi che potrebbero essere ulteriormente esplorate per possibili percorsi patogenetici distinti, corroborando l'ipotesi che long-COVID sia una malattia eterogenea con possibili percorsi patogenetici multipli che portano a diverse manifestazioni cliniche. I dati raccolti direttamente in strutture sanitarie saranno integrati e confrontati con i dati raccolti attraverso indagini telefoniche in soggetti non selezionati dall'accesso a strutture sanitarie.

La disseminazione di informazioni e le attività di formazione, svolte attraverso diverse forme e canali (siti, pubblicazione di documenti e articoli scientifici, workshop, webinar, convegni, corsi a distanza), hanno raggiunto complessivamente migliaia di utenti e di operatori sanitari, assicurando un ampliamento delle conoscenze su questa condizione.

In sintesi, questo progetto, attraverso studi di popolazione, ha permesso di valutare l'impatto sanitario della condizione di long-COVID sull'uso di risorse sanitarie e ha consentito di raccogliere dati clinici relativi a una condizione di difficile definizione a causa dell'eterogeneità della popolazione affetta e dei sintomi, che spesso richiedono un approccio multispecialistico. Si sono definite linee guida generali di valutazione e gestione e si sono svolte attività di informazione e formazione sanitaria a livello nazionale. Limiti di questo studio potrebbero essere rappresentati dalle mancate diagnosi durante la prima ondata, dove la gran parte dei casi diagnostici derivavano solo da accesso in pronto soccorso o in terapia intensiva, e dalla difficoltà nella raccolta di dati sulle ondate successive, sia per questioni legate al periodo analizzato sia per il diverso quadro sintomatologico del COVID stesso.

## Conclusioni

Complessivamente, le attività previste dal progetto hanno prodotto avanzamenti significativi in tutti gli ambiti affrontati dagli obiettivi del progetto, dimostrando che il long-COVID rappresenta una condizione frequente nel nostro Paese, che ha un impatto sostanziale sul consumo di risorse e che, quindi, necessita di particolare attenzione da parte della sani-

tà pubblica. Ciò dimostra che sarà necessario attuare, garantire e monitorare standard assistenziali ben definiti per questa condizione, prevedendo un monitoraggio nella popolazione sia dal punto di vista clinico sia dal punto di vista del suo impatto sul consumo di risorse sanitarie.

**Conflitti di interesse dichiarati:** nessuno

**Finanziamenti:** Progetto CCM "Analisi e strategie di risposta agli effetti a lungo termine dell'infezione COVID-19 (long-COVID), finanziamento CCM Ministero della Salute 2021 (riferimento: I85F21003410005).

**Ringraziamenti:** gli autori desiderano ringraziare Fabio Galati dell'Istituto Superiore di Sanità per aver implementato le piattaforme online utilizzate per gli obiettivi 2 e 4 e per la gestione e l'estrazione dei dati e Katia Salomone dell'Istituto Superiore di Sanità per il supporto amministrativo.

**Aspetti etici:** lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Nazionale c/o ISS (ref. PRE BIO CE 01.00 0015066, 2022).

## Bibliografia

- World Health Organization. COVID-19 epidemiological update. Edizione 167. Geneva, WHO, 2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-edition-167> (ultimo accesso: 27.05.2024).
- Calvo Ramos S, Maldonado JE, Vandeplas A, Ványolós I, European Commission Directorate-General for Economic and Financial Affairs. Long COVID: A Tentative Assessment of Its Impact on Labour Market Participation and Potential Economic Effects in the EU. Lussemburgo, Publications Office of the European Union, 2024. Disponibile all'indirizzo: [https://economy-finance.ec.europa.eu/publications/long-covid-tentative-assessment-its-impact-labour-market-participation-and-potential-economic\\_en](https://economy-finance.ec.europa.eu/publications/long-covid-tentative-assessment-its-impact-labour-market-participation-and-potential-economic_en)
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE Guideline n 188, 2020.
- Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Long COVID or Post-COVID Conditions. Updated 14.03.2024. Disponibile all'indirizzo: <https://www.covid.gov/be-informed/longcovid/about#term> (ultimo accesso: 27.05.2024).
- World Health Organization. Post COVID-19 condition (Long COVID). 07.12.2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition> (ultimo accesso: 27.05.2024).
- Marziano V, Guzzetta G, Menegale F et al. Estimating SARS-CoV-2 infections and associated changes in COVID-19 severity and fatality. *Influenza Other Respir Viruses* 2023;17(8):e13181.
- Ministero della Salute. Aggiornamento sulle misure di quarantena e isolamento in seguito alla diffusione a livello globale della nuova variante VOC SARS-CoV-2 Omicron. Circolare ministeriale del 30.12.2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=84773> (ultimo accesso: 23.04.2024).
- Ministero della Salute. Uso dei test molecolare e antigenico su saliva ad uso professionale per la diagnosi di infezione da SARS-CoV-2. Circolare del 14.05.2021. Disponibile all'indirizzo: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=80407> (ultimo accesso: 23.04.2024).
- Floridia M, Grassi T, Giuliano M et al. Characteristics of Long-COVID care centers in Italy. A national survey of 124 clinical sites. *Front Public Health* 2022;10:975527.
- World Health Organization. Post COVID-19 CRF from the WHO Global Clinical Platform for COVID-19. Updated 25.02.2021. Disponibile all'indirizzo: [https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-\(crf\)-for-post-covid-conditions-\(post-covid-19-crf-\)](https://www.who.int/publications/i/item/global-covid-19-clinical-platform-case-report-form-(crf)-for-post-covid-conditions-(post-covid-19-crf-)) (ultimo accesso: 27.05.2024).
- Castriotta L, Onder G, Rosolen V et al. Examining potential Long COVID effects through utilization of healthcare resources: a retrospective, population-based, matched cohort study comparing individuals with and without prior SARS-CoV-2 infection. *Eur J Public Health* 2024;34(3):592-599. doi: 10.1093/eurpub/ckae001
- Rosolen V, Beorchia Y, Castriotta L et al. Insight into Potential Long COVID Effects: Antidepressant Use in Post SARS-CoV-2 Infection Scenarios. A Multiregional Nested Case-Control Study. *Lancet preprint* disponibile all'indirizzo: [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=4834020](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4834020) (ultimo accesso: 12.07.2024).
- Giuliano M, Tiple D, Agostoni P et al. Italian good practice recommendations on management of persons with Long-COVID. *Front Public Health* 2023;11:1122141.
- Tene L, Bergroth T, Eisenberg A, David SS Ben, Chodick G. Risk factors, health outcomes, healthcare services utilization, and direct medical costs of patients with long COVID. *Int J Infect Dis* 2023;128:3-10.
- Koumpias AM, Schwartzman D, Fleming O. Long-haul COVID: healthcare utilization and medical expenditures 6 months post-diagnosis. *BMC Health Serv Res* 2022;22(1):1010.
- Hedberg P, Granath F, Bruchfeld J et al. Post COVID-19 condition diagnosis: A population-based cohort study of occurrence, associated factors, and healthcare use by severity of acute infection. *J Intern Med* 2022;293(2):246-58.
- Tartof SY, Malden DE, Liu ILA et al. Health Care Utilization in the 6 Months Following SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Netw Open* 2022;5(8):E2225657.
- Chen S, Aruldass AR, Cardinal RN. Mental health outcomes after SARS-CoV-2 vaccination in the United States: A national cross-sectional study. *J Affect Disord* 2022;298(Pt A):396-99. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.10.134>
- Rosolen V, Castriotta L, Driutti M, Albert U, Barbone F, Castelpietra G. Association between previous SARS-CoV-2 infection and new prescription of antidepressant drugs: a case-control study in Friuli Venezia Giulia region, Italy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2024; in press. doi: 10.1007/s00406-024-01846-4
- Walker VM, Patalay PR, Toms R et al. COVID-19 and Mental Illnesses in Vaccinated and Unvaccinated People. *JAMA Psychiatry* 2024; 81(11):1071-80. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2024.2339