

# **The Linköping Covid-19 Study (LinCoS)**

**Richard Levi**

**Professor, överläkare**

**Rehabiliteringsmedicinska kliniken**

**Universitetssjukhuset I Linköping**



# LinCoS publikationer sep 2022

- **Wahlgren, C; Divanoglou, A; Larsson, M; Nilsson, E; Östholm-Balkhed, Å; Niward, K; Birberg Thornberg, U; Lilliecreutz Gudmundsson, E; Levi, R.** "Rehabilitation needs following COVID-19: Five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms. (2022). *EClinicalMedicine*, 43, 101219.
- Johansson, J., **Levi, R.**, Jakobsson, M., **Gunnarsson, S., & Samuelsson, K.** (2022). "Multi-professional Neurorehabilitation after Covid-19 Infection Should Include Assessment of Visual Function: Visual function after Covid-19 infection." Archives of rehabilitation research and clinical translation, 100184. Advance online publication.
- Forsberg, G; Berg, S; **Divanoglou, A; Levi, R;** Ekqvist, D; Östholm Balkhed, Å; Niward, K. "Initial high but rapidly declining mortality in Swedish COVID-19 ICU patients: an ambidirectional observational cohort study." *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*
- Hellgren, L., **Levi, R., Divanoglou, A., Birberg-Thornberg, U., & Samuelsson, K.** (2022). Seven domains of persisting problems after hospital-treated Covid-19 indicate a need for a multiprofessional rehabilitation approach. *Journal of rehabilitation medicine*, 10.2340/jrm.v54.2434. Advance online publication.
- **Divanoglou, A., Samuelsson, K., Sjö Dahl, R., Andersson, C. & Levi, R.** (2021). "Rehabilitation needs and mortality associated with Covid-19 pandemic: a population-based study of all hospitalised and home-healthcare individuals in a Swedish healthcare region". *EClinical Medicine*.
- Hellgren, L., **Birberg Thornberg, U., Samuelsson, K., Levi, R., Divanoglou, A.** & Blystad, I. (2021). "Brain MRI and neuropsychological findings at long-term follow-up after covid-19 hospitalisation: an observational cohort study". *BMJ Open*
- **Birberg Thornberg U, Andersson A, Lindh M, Hellgren L, Divanoglou A & Levi R** (2022). "Neurocognitive deficits in Covid-19 patients five months after discharge from Hospital", *Clinical Neuropsychologist*. Accepted for publication.



# Studier av den första pandemivågen i en sjukvårdsregion (RÖ, mars – maj 2020)

- All Covid-19 associerad **mortalitet** (SÄBO + sjukhus)
- **Kvarstående problem** efter utskrivning av sjukhusvårdad infektion.
- Delstudier:
  - **Telefonuppföljning/screening 4 månader** efter utskrivning
  - **Klinisk utredning av "oroande fall"** identifierade vid screening (5 **månader** efter utskrivning)
    - MR hjärna i selekterade fall
    - Cerebrovisuell utredning i selekterade fall
  - **Telefonuppföljning "oroande fall" 24 månader** efter utskrivning
  - Domäner av kvarstående problem



# Konsekvenser av Covid-19?

- **Mortalitet** (viktigt outcome, men ej relevant ur rehabiliteringssynpunkt)?
- **Kvarstående störningar** i funktion, aktivitet och delaktighet:
  - Hur vanligt?
  - Vilken art?
  - Vilken grad?



Rehabiliteringsbehov



# Metod

- **Journalgenomgång** inklusive premorbid funktionsnivå, komorbiditeter, vårdförlopp/svårighetsgrad
- Vid dödsfall: orsak, betydelse av Covid-19
- Överlevare: exklusionskriterier (koincidentella fall samt fall med extrem premorbid ohälsa); övriga:
- **Telefonbaserad strukturerad screening** följd av teambedömning och triagering
- Fall med kvarvarande nedsatt aktivitet/alarmsymptom:
- **Multimodal klinisk evaluering/utredning, triagering** till adekvat rehabilitering

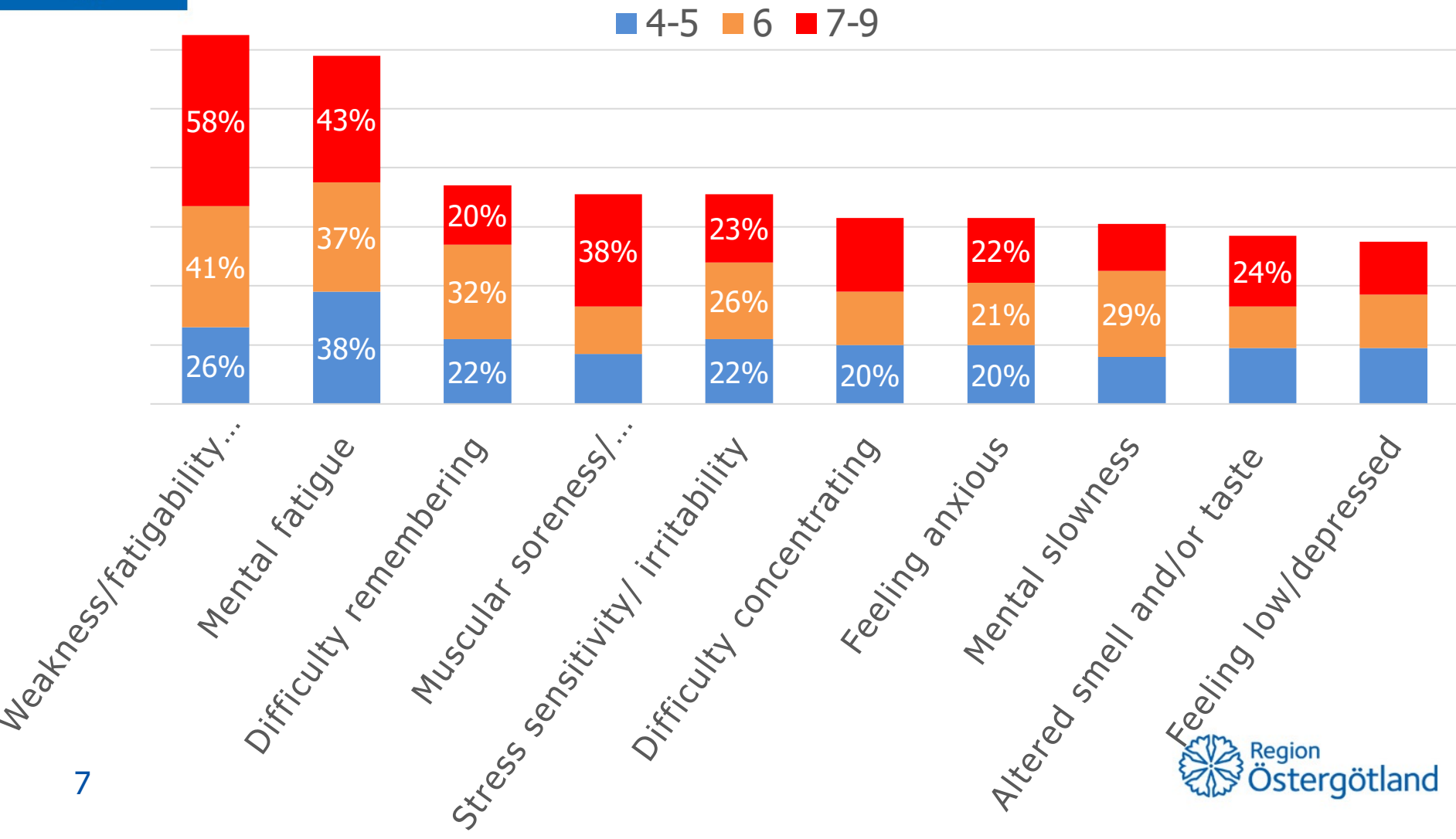


# Kohorten

	Hospitalised TOTAL (N=433)	WHO CPS 4-5 (n=339, 78%)	WHO CPS 6 (n=38, 9%)	WHO CPS 7-9 (n=56, 13%)
Age, median ys	61 (49-74)	61 (49-75)	60 (53-72)	62 (56-69)
Sex, Males	246 (57%)	176 (52%)*	27 (71%)	43 (77%)*
Premorbid level of function (1-4)				
1	172 (40%)	132 (39%)	16 (42%)	24 (43%)
2	135 (31%)	97 (29%)*	13 (34%)	25 (45%)*
3	117 (27%)	102 (30%)*	8 (21%)	7 (13%)*
4	8 (2%)	7 (2%)	1 (3%)	0
LOS Total, days	6 (3-13)	4 (2-8)*	13 (10-19)*	36 (23-55)*
Duration of mechanical ventilation, days	16 (10-25)	0	0	16 (10-25)**



# De 10 vanligaste symptomen





# Vanliga symptom r/t CPS-grad

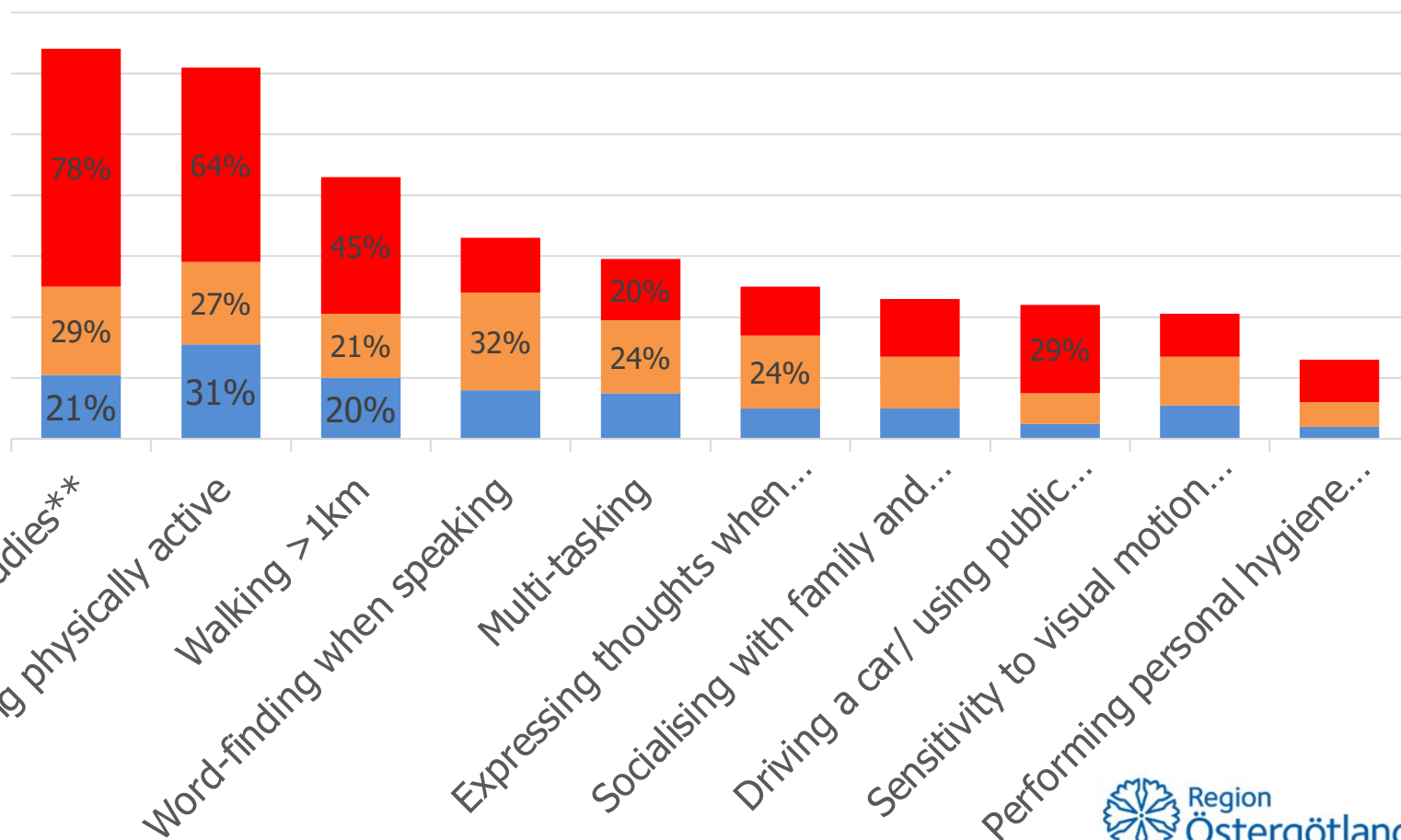
	Grade 6 vs 4-5 OR (95%CI)	Grade 7-9 vs 6 OR (95%CI)	Grade 7-9 vs 4-5 OR (95%CI)
Weakness in arms and/or legs	1.94 (0.96-3.90)	2.04 (0.88-4.76)	<b>3.95*</b> (2.20-7.12)
Muscular soreness	1.15 (0.45-2.89)	2.45 (0.87-6.91)	<b>2.80*</b> (1.48-5.30)
Mental fatigue/ fatiguability	0.96 (0.48-1.92)	1.29 (0.55-2.99)	1.23 (0.69-2.18)
Difficulty remembering	1.54 (0.75-3.14)	0.52 (0.21-1.32)	0.81 (0.41-1.60)
Stress sensitivity/ irritability	1.28 (0.59-2.76)	0.85 (0.33-2.19)	1.09 (0.55-2.12)





# De 10 vanligaste aktivitets- och delaktighetsbegränsningarna

■ 4-5 ■ 6 ■ 7-9



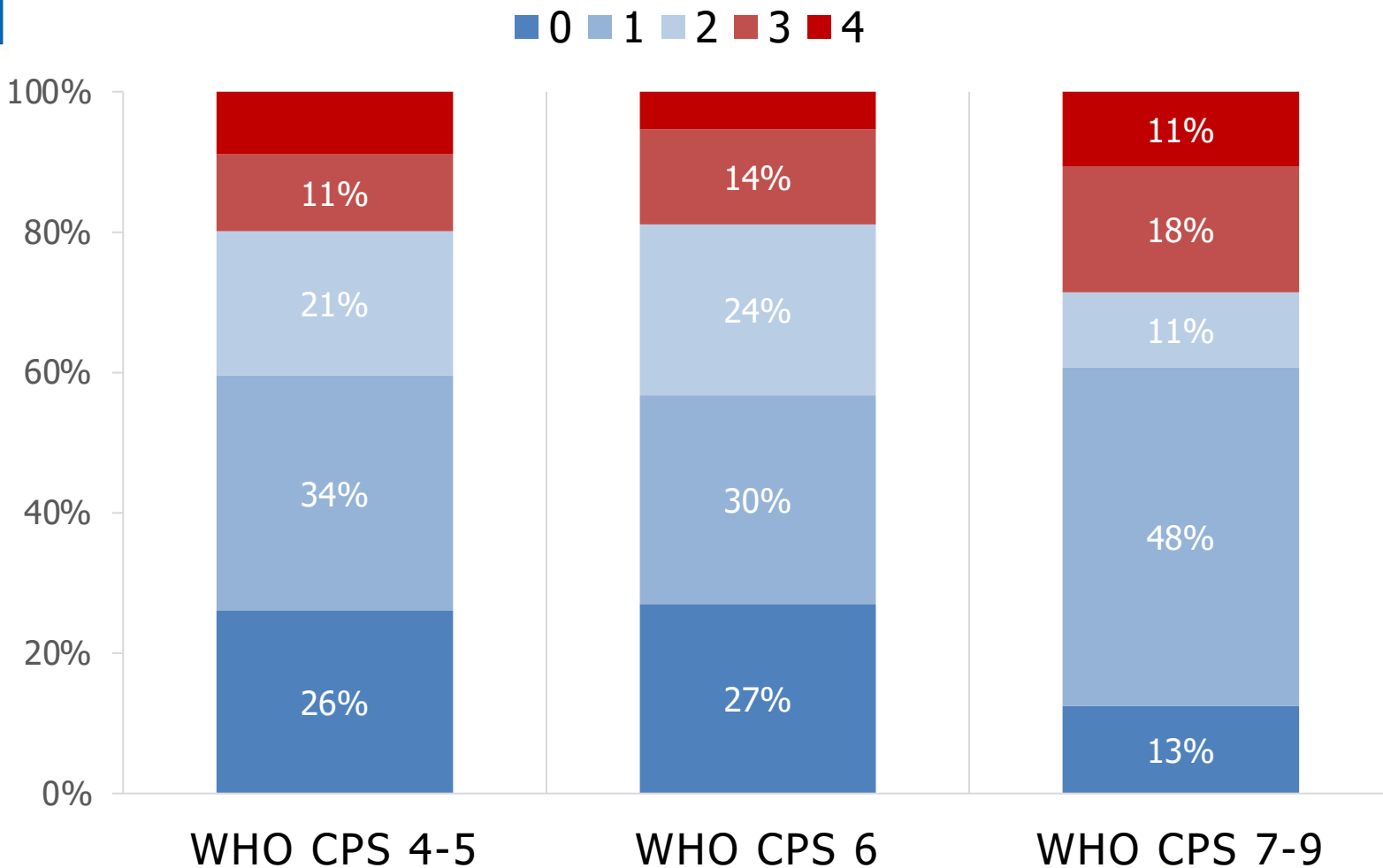


# Vanliga aktivitets/delaktighetsbegränsningarna r/t CPS-grad

	Grade 6 vs 4-5 OR (95%CI)	Grade 7-9 vs 6 OR (95%CI)	Grade 7-9 vs 4-5 OR (95%CI)
Difficulty being physically active	0.80 (0.37-1.70)	4.67* (1.89-11.50)	3.71* (2.06-6.69)
Difficulty walking >1km	0.92 (0.39-2.19)	3.46* (1.30-9.18)	3.18* (1.76-5.74)
Difficulty managing work/studies**	1.46 (0.48-4.45)	2.40 (0.60-9.67)	3.50* (1.28-9.55)
Diff. performing Personal hygiene dressing	1.78 (0.49-6.42)	2.39 (0.61-9.37)	4.25* (1.82-9.94)
Difficulty word-finding when speaking	2.10* (1.02-4.31)	0.47 (0.18-1.20)	0.99 (0.48-2.01)

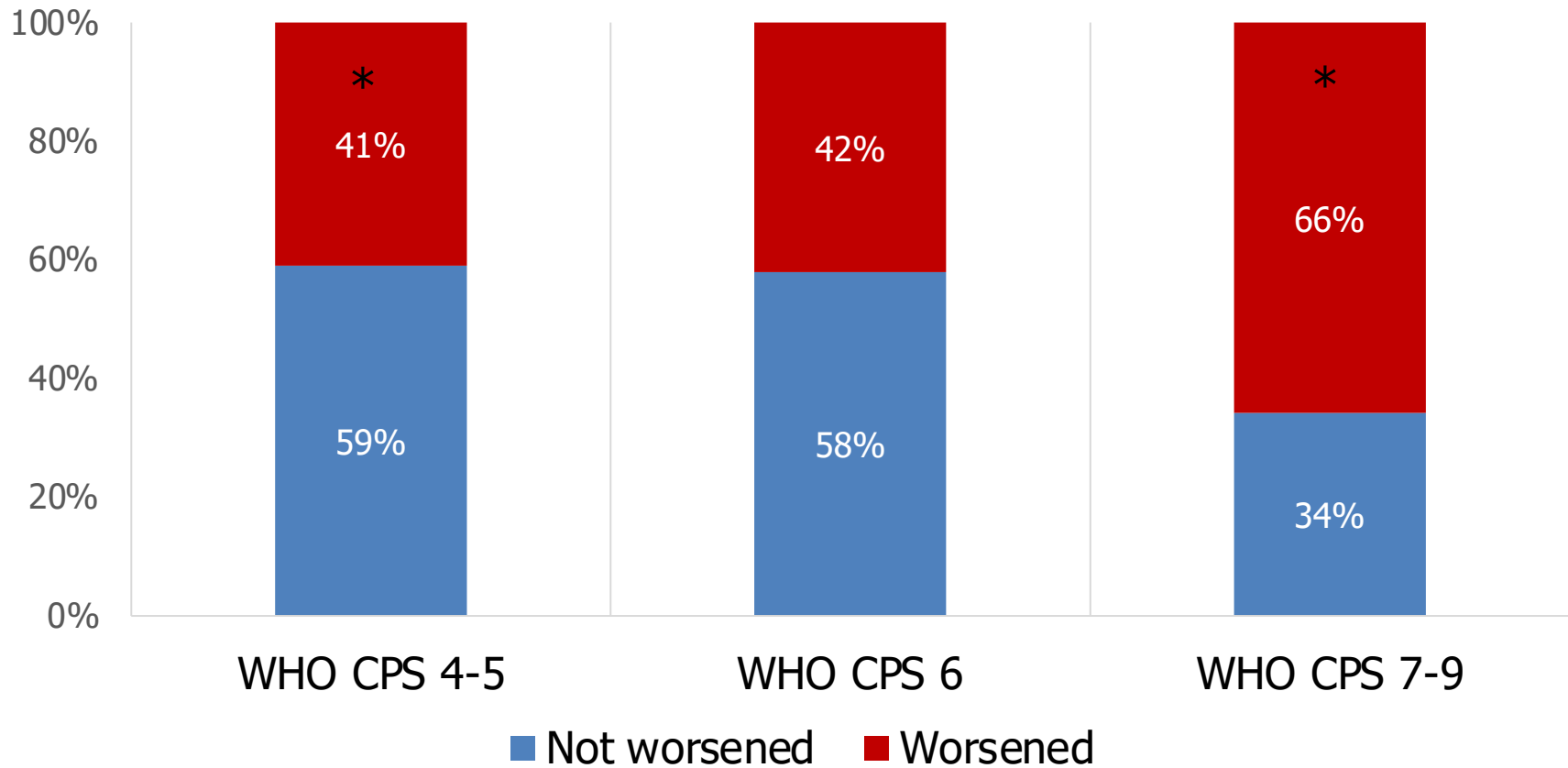


# mMRC Dyspnea Scale





# Självskattad hälsa 4-5 månader efter vs före Covid-19





# Sammanfattningsvis (screeningkohorten)

- 87% inte helt återställda
- 43% (n=185) kvarstående påtaglig störning av dagliga aktiviteter: inbjudna till kliniken
- Vissa problem vanligare bland höga CPS-grader, men de flesta problem prevalenta i alla CPS-grader



# Analys av rehabiliteringsbehov hos fall med ”oroande kvarstående problem” vid screening

- **Klinisk undersökning av läkare och neuropsykolog (alla), samt vid behov av FT, OT, logoped, synspecialist**
- **Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS)** and Color Word Inference Test (CWIT)
  - Minne, språk, uppmärksamhet, exekutiv function, visuospatial function
- **Blod- och urintest**
- **6 min walk test, spirometry**
- **PROMS:** WHODAS, SF12, HADS, PCL-5, MFI
- **Rehabilitation Complexity Scale (RCS)**
- **MR hjärna** (klinisk indication)



# Klinik-kohorten

	All hospitalised (n=734)	Eligible for interview (n=460)	Invited to a clinical assessment (n=185)	MRI performed (n=35)
Age, median (IQR), years	67 (52-79)	61 (49-74)	59 (49-67)	59 (51-66)
Men (%)	53%	56%	56%	80%
Days in hospital, median (IQR)	6 (3-12)	6 (3-13)	7 (3-19)	18 (7-47)
<b>Premorbid function (%)</b>				
1	29%	40%	51%	57%
2	26%	31%	31%	34%
3	31%	27%	17%	9%
4	14%	2%	1%	0%
<b>WHO CPS (%)</b>				
4-5	67%	78%	66%	34%
6	6%	9%	10%	11%
7-9	8%	12%	25%	54%
10	18%	0%	0%	0%



# Viktiga resultat 1

- Hos de flesta fall kunde klinisk utredning @ 5 mån konfirmera de Covid 19-relaterade störningar som rapporterades @ 4 mån screening
- Vissa symptom var svåra att objektivisera kliniskt, särskilt "svaghet" och "kognitiva problem", där de sistnämnda i hög grad kunde fångas med formaliserad neuropsykologisk testing
- 40% av klinik-kohorten (motsvarande 20% av hela kohorten överlevare efter sjukhusvårdad Covid 19) krävde ytterligare rehabiliteringsinterventioner, och triagerades och remitterades vid behov till adekvat vårdnivå.





## Viktiga resultat 2

- 40% presterade under cut-off (1.5 SD) motsvarande "Mild Cognitive Impairment" och "Mild Neurocognitive Disorder"
- Nära 2/3 presterade under cut-off i minst en neuropsykologisk testdomän
- Begränsningar i arbetsminne, episodiskt minne och uppmärksamhet noterades hos ungefär 1/3 av fallen
- Ingen statistiskt säkerställd association kunde noteras mellan neurokognitiv prestation och indikatorer på sjukdomens svårighetsgrad



# Slutsatser

- Behov föreligger av noggrann klinisk multimodal evaluering av fall med "oroande resultat" av screening för persisterande problem
- Kognitiva symptom behöver bedömas med neuropsykologisk testning
- Enligt klinisk bedömning samt RCS bör de flesta rehabiliteringsinterventioner kunna genomföras i primärvård. En icke obetydlig minoritet behöver dock triageras till och få tillgång till högspecialiserad multimodal rehabilitering.



# Undersökning med MR hjärna

- Ett trettiotal fall uppvisade påtaglig neurokognitiv nedsättning och/eller hade haft episode under vårdtiden talande för signifikant CNS-påverkan och remitterades därför för MR hjärna



# Resultat

- 25 (71%) hade abnormiteter på MR, oftast i form av multipla vitsubstanslesioner frontalt - parietalt
- 6 av dessa hade genomgått MR hjärna under akutfasen, och samtliga dessa uppvisade ytterligare vitsubstanslesioner på den uppföljande MR
- 16 (46%) uppvisade nedsatt neurokognitiv function. Hos 10 (29%) var nedsättningen uttalad
- 26 (74%) rapporterade påtaglig fatigue
- Fall med abnorm MR uppvisade lägre visuospatialt index ( $p=0.031$ ) jämfört med de med normal MR
- Förekomst av MR-abnormiteter var inte associerad till vare sig mått på sjukdomens svårighetsgrad eller förekomst av grad av kognitiv nedsättning eller fatigue



# Begränsningar

- Ingen kontrollgrupp och inga premorbida neuropsykologiska test eller MR
- Relativt liten studiegrupp
- Dock bedöms resultaten anmärkningsvärda mot bakgrund av premorbid funktionsnivå, utbildningsnivå



# Undersökning av cerebrovisuell funktion

57 patienter rapporterade påtagliga möjliga synrelaterade problem, varav 42 kunde undersökas i studien



# Resultat

- Svårighet att läsa, suddig syn och ljuskänslighet var de vanligaste rapporterade synsymptomen
- Cerebrovisuella störningar kunde påvisas hos över 80%, huvudsakligen i form av störd binokulär synkronisering och störd okulomotorisk funktion
- Patienter med synrelaterade symptom rapporterade även problem med fatigue och en rad andra symptom i högre grad än de utan synrelaterade symptom



# Slutsatser

- Cerebrovisuella symptom och undersökning av desamma bör övervägas i utredning av rehabiliteringsbehov efter Covid-19





## Konklusioner i ett nötskal

- Sjukhusvårdad covid-19 ger ofta långsiktiga (>4-5 månader) störningar i flera kroppsfunktioner
- Screening och triagering av **alla** sjukhusvårdade fall oavsett akut svårighetsgrad
- Multimodal bedömning av rehabiliteringsbehov hos alla med kvarstående nedsatt daglig aktivitet vid screening
- Högspecialiserad rehabilitering för en betydande minoritet av sjukhusvårdade fall



# Nästa steg...

- **Två-årsuppföljning** "oroande fall" (n=158)
- **Tvärvetenskapligt VR-project r/t Covid-19 och Post Covid**
  - Hur konstitueras en "ny diagnos"?
  - Samhällsperspektiv
  - Post Covid Fatigue: fenomenologi, neuropsykologi, neuroradiologi, immunologi, allmänsomatiska korrelerat
  - ....