

EPIDEMIOLOGY OF POST-COVID SYNDROME

EPIDEMIOLOGIJA POST-KOVID SINDROMA

Gorica Marić¹, Aleksa Jovanović¹, Tatjana Pekmezović¹¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Correspondence: goricamaric87@gmail.com

Abstract

As per the World Health Organization's (WHO) definition, post-COVID syndrome or long COVID refers to the persistence or emergence of new symptoms three months after the initial infection with the SARS-CoV-2 virus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), and lasting for a minimum of two months, while excluding alternative diagnoses. The precise mechanisms responsible for the development of long COVID-19 symptoms have yet to be fully understood. The prevalence of post-COVID syndrome exhibits considerable variation, mostly influenced by factors like as study design, study population, and the specific case definition employed in the study. Based on some estimations, a minimum of 10% of those exhibiting a severe clinical manifestation of SARS-CoV-2 viral infection are likely to have post-COVID syndrome. This condition is characterized by multisystemic involvement, presenting a diverse spectrum of symptoms that impact several bodily systems, including but not limited to the respiratory, cardiovascular, musculoskeletal, neurological systems and skin. The prevailing manifestations of prolonged COVID-19 encompass fatigue, dyspnea, and cognitive impairment. Nonetheless, a spectrum of over 200 distinct symptoms have been documented, which can significantly impede the day-to-day capabilities of those afflicted with the condition. Based on data derived from both the United States and Europe, it has been shown that the incidence of long COVID syndrome has a greater frequency among the female population and individuals afflicted with chronic conditions. Considering the global prevalence of individuals affected by the SARS-CoV-2 virus, it is imperative to conduct ongoing epidemiological surveillance to gain a consistent understanding of the current situation. Additionally, it is crucial to perform research, primarily utilizing representative population samples, to enhance our understanding of risk factors and identify potential preventive measures. This knowledge would also contribute to the identification of population groups with a higher susceptibility to the onset of post-COVID syndrome, which holds significant value in comprehending the enduring consequences of the COVID-19 pandemic.

Keywords:COVID-19,
prevalence,
prevention,
risk factors

Sažetak

Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), post-kovid sindrom ili dugotrajni kovid se definiše kao trajanje postojećih ili pojava novih simptoma tri meseca nakon inicijalne infekcije virusom SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i njihovo trajanje u periodu od najmanje dva meseca, pri čemu su isključene alternativne dijagnoze. Mehanizmi koji leže u osnovi pojave dugotrajnog kovida i dalje nisu dovoljno razjašnjeni. Procene prevalencije post-kovid sindroma značajno variraju u zavisnosti od više faktora, koji uključuju dizajn studije, ispitivanu populaciju i definiciju slučaja koja je korišćena u istraživanju. Prema nekim procenama, najmanje 10% osoba sa teškom kliničkom slikom infekcije SARS-CoV-2 virusom razvije post-kovid sindrom. Dugotrajni kovid predstavlja multisistemsku bolest sa širokim spektrom simptoma koji zahvataju, između ostalog, respiratorni, kardiovaskularni, mišićno-skeletni, nervni sistem i kožu. Opisano je više od 200 različitih simptoma dugotrajnog kovida koji mogu uticati na svakodnevno funkcionisanje obolelih, a najznačajni su: zamor, kratak dah i kognitivna disfunkcija. Prema podacima iz SAD i Evrope, prevalencija dugotrajnog kovid sindroma je viša među osobama ženskog pola i među onima sa hroničnim bolestima. Imajući u vidu broj osoba inficiranih SARS-CoV-2 virusom na globalnom nivou od ključnog značaja je sprovesti kontinuirani epidemiološki nadzor koji bi omogućio stalni uvid u postojeću situaciju, ali i dizajnirati istraživanja, pre svega na reprezentativnim uzorcima populacije sa ciljem povećanja znanja o faktorima rizika i mogućnostima za primenu preventivnih mera. Ta saznanja pomogla bi i u identifikaciji populacionih grupa pod povišenim rizikom za razvoj post-kovid sindroma, što je od ključnog značaja za razumevanje dugoročnih uticaja pandemije oboljenja kovid-19.

Ključne reči:

kovid-19,
prevalencija,
prevencija,
faktori rizika

Tokom pandemije oboljenja kovid-19 do polovine novembra 2023. godine na globalnom nivou registrovano je ukupno 697.646.559 slučajeva obolevanja od ove bolesti, uz 6.937.346 smrtnih ishoda (1). U istom periodu, u Srbiji je registrovano 2.572.340 obolelih i 18.057 smrtnih ishoda kao posledice kovid-19 oboljenja (1). Iako se kod većine osoba sa ovom infekcijom simptomi potpuno povuku u roku od tri do četiri nedelje, kod nekih pacijenata simptomi mogu biti registrovani nedeljama ili čak mesecima nakon inicijalne infekcije (2). Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), post-kovid sindrom ili dugotrajni kovid se definiše kao trajanje postojećih ili pojava novih simptoma tri meseca nakon inicijalne infekcije virusom SARS-CoV-2 (engl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) i njihovo trajanje u periodu od najmanje dva meseca, pri čemu su isključene alternativne dijagnoze (3).

Mehanizmi koji leže u osnovi pojave dugotrajnog kovida i dalje nisu dovoljno razjašnjeni. S jedne strane, dugotrajni kovid se može dovesti u vezu sa oštećenjem organa prilikom kovid-19 infekcije, kao u slučaju infarkta miokarda ili bubrežne insuficijencije, čiji simptomi nakon toga perzistiraju (4). S druge strane, veruje se da pojava dugotrajnog kovida može nastati kao posledica produženog stanja inflamacije niskog stepena u kombinaciji sa pojačanim imunskim odgovorom, hiperkoagulabilnim stanjem koje dovodi do tromboza, kao i nishodnom regulacijom angiotenzin-konvertujućeg enzima 2 i promenama u organima koji eksprimiraju receptor ovog enzima (5).

Prevalencija dugotrajnog kovida

Procene prevalencije post-kovid sindroma značajno

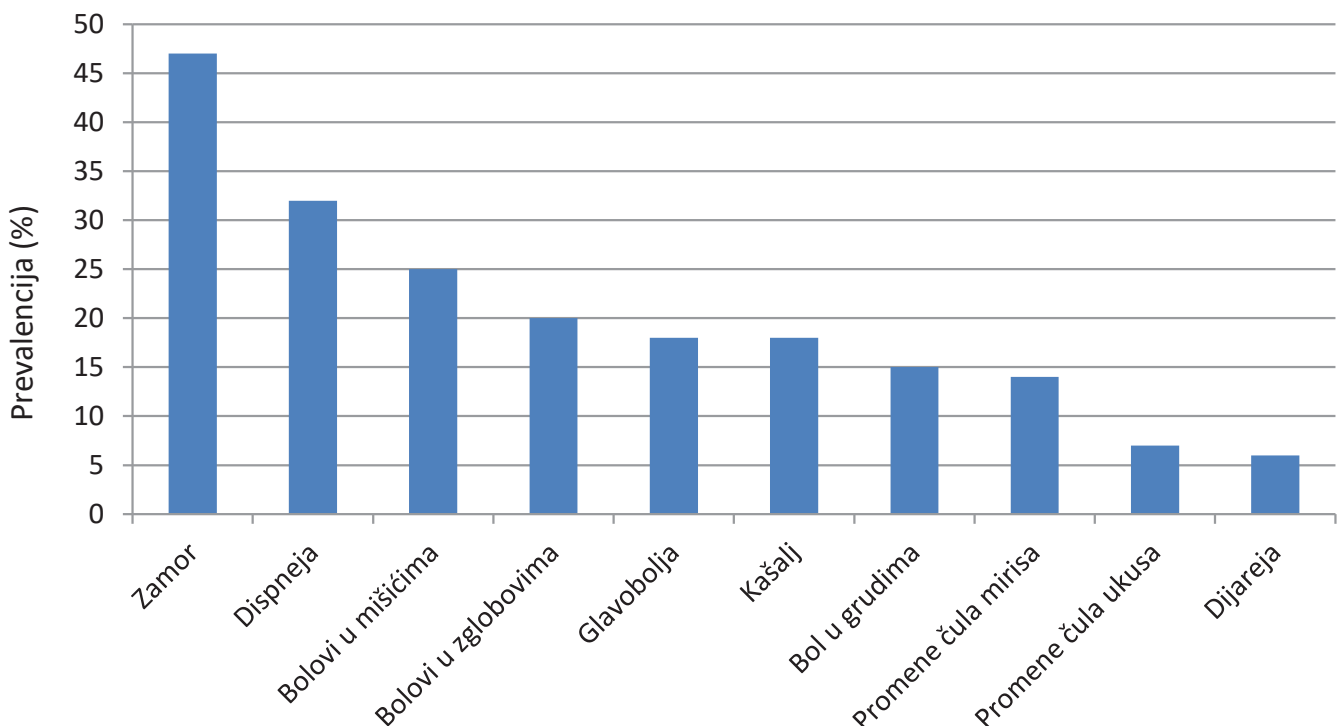
variraju u zavisnosti od više faktora, koji uključuju dizajn studije, ispitivanu populaciju i definiciju slučaja koja je korišćena u istraživanju (6). Osim toga, prisustvo dugotrajnog kovid sindroma je povezano sa širokim spektrom različitih nespecifičnih simptoma, što dodatno otežava procenu opterećenja populacije ovim stanjem (7). Prema nekim procenama, najmanje 10% osoba sa teškom kliničkom slikom infekcije SARS-CoV-2 virusom razvije dugotrajni kovid (8). Američki Centri za kontrolu i prevenciju bolesti objavili su podatak u junu 2022. godine da je u tom trenutku jedna od pet osoba koje su prethodno preležale kovid-19 imala dugotrajni kovid (9). U toj zemlji, međutim, procene prevalencije dugotrajnog kovid sindroma često su rađene na bazi nereprezentativnih uzoraka populacije, kao što su studije preseka u kojima je korišćen prigodan uzorak ili elektronske medicinske baze i kohortne analize (7, 9-12). Ipak, u jednoj studiji sprovedenoj u SAD u periodu od 30. juna do 2. jula 2022. godine prevalencija post-kovid sindroma iznosila je 7,3% na reprezentativnom uzorku od 3042 osobe u populaciji SAD, uzrasta preko 18 godina (13), što bi odgovaralo broju od 18,5 miliona odraslih stanovnika američke populacije u tom trenutku. Procene prevalencije dugotrajnog kovid sindroma koje su reprezentativne za populaciju i koje se redovno ažuriraju bile su dostupne za Ujedinjeno Kraljevstvo, u kom je Nacionalna kancelarija za statistiku vršila na svake četiri nedelje procenu simptoma dugotrajnog kovid sindroma koje ispitanici sami prijavljuju (14). Prema poslednjem izveštaju, od 30. marta 2023. godine, 1,9 miliona (2,9%) stanovnika te zemlje prijavilo je simptome post-kovid sindroma (15). Studija u Holandiji, sprovedena na populacionom nivou, pokazala je da je udeo osoba sa dugotrajnim kovidom među svim osobama koje su imale kovid-19

infekciju u opštoj populaciji 12,7% (16).

Dugotrajni kovid predstavlja multisistemsku bolest sa širokim spektrom simptoma koji zahvataju, između ostalog, respiratorni, kardiovaskularni, muskuloskeletni, nervni sistem i kožu (17, 18). Opisano je više od 200 različitih simptoma dugotrajnog koviida koji mogu uticati na svakodnevno funkcionisanje obolelih, a najznačajni su: zamor, kratak dah i kognitivna disfunkcija (8). U populacionoj studiji prevalencije u Mičigenu, sprovedenoj u periodu između juna 2020. i jula 2021. godine, na uzorku od 8000 ispitanika sa laboratorijski potvrđenom infekcijom kovid-19, pokazano je da su najčešći simptomi dugotrajnog koviida bili: neuropsihijatrijski („moždana magla”) (23,7%), sistemski (zamor) (17,1%), mišićno-skeletni (11,4%), respiratorni (10,4%), dermatološki (6,7%), kardiovaskularni (6,1%), gastrointestinalni (5,4%) i otorinolaringološki (5,3%) (19). Čak 72% stanovnika Velike Britanije sa dugotrajnim kovidom je, kao najčešći simptom, navodilo zamor, iza čega slede problemi sa koncentracijom (51%), bolovi u mišićima (49%) i kratak dah (48%) (15). Studija globalnog opterećenja dugotrajnim kovidom pokazala je da je prosečna dužina trajanja simptoma post-kovid sindroma kod hospitalizovanih osoba iznosila 9,0 meseci (95% interval poverenja (IP) 7,0 - 12,0 meseci), na osnovu podataka iz šest istraživanja koja su uključila 8600 osoba sa simptomatskom infekcijom SARS-CoV-2 virusom. Prosečna dužina trajanja post-kovid sindroma kod nehospitalizovanih pacijenata iznosila je 4,0 meseci (95% IP 3,6 - 4,6 meseci), na osnovu podataka četiri studije koje su uključile ukupno 4918 osoba sa simptomatskom SARS-CoV-2 infekcijom (20). Prevalencija najčešćih simptoma post-kovid sindroma prikazana je na **grafikonu 1**.

Imajući u vidu da različite podvarijante SARS-CoV-2 virusa mogu biti različito povezane sa incidencijom,

simptomima i težinom kliničke slike oboljenja kovid-19, moguće je da su ove podvarijante povezane i sa različitim patofiziološkim mehanizmima pojave post-kovid sindroma (22). Tako je studija sprovedena u Belgiji, započeta 2021. godine, sa ciljem praćenja osoba sa skorašnjom SARS-CoV-2 infekcijom, ispitala povezanost između različitih SARS-CoV-2 varijanti i verovatnoće pojave dugotrajnog koviida nakon tri meseca (22). Studija je pokazala da su osobe koje su imale oboljenje kovid-19 tokom talasa kada su dominirali alfa i delta soj, imale statistički značajno višu verovatnoću za pojavu dugotrajnog koviida u poređenju sa osobama koje su bile inificirane tokom perioda kada je dominirala omikron varijanta virusa (22). Slični rezultati nađeni su i u istraživanju sprovedenom u Velikoj Britaniji, gde je pokazano da je pojava dugotrajnog koviida statistički značajno češća kod osoba inficiranih delta varijantom u poređenju sa osobama inficiranim omikron varijantom (23). Ovi rezultati ukazuju na manji rizik za pojavu dugotrajnog koviida kod osoba inficiranih omikron sojem SARS-CoV-2 virusa, bez obzira na vakcinalni status, broj simptoma u akutnoj fazi infekcije, potrebu za hospitalizacijom, kao i neke sociodemografske karakteristike obolelih (22). Studija u Belgiji je takođe pokazala da su, generalno, osobe vakcinisane protiv koviida imale veće šanse za pojavu dugotrajnog koviida u poređenju sa nevakcinisanimima (22), dok je, s druge strane, studija u Velikoj Britaniji pokazala da su vakcinacija protiv koviida, kao i duže vreme između vakcinacije i zaražavanja SARS-CoV-2 virusom povezani sa manjom šansom za pojavu dugotrajnog koviida (23). Ovako različiti nalazi u ovim studijama mogli bi se objasniti strategijom imunizacije u Belgiji, imajući u vidu da je populacija u povišenom riziku od težeg oblika infekcije bila prioritet za imunizaciju, a te osobe su ujedno i bile pod povišenim rizikom za razvoj dugotrajnog koviida (22).



Grafikon 1. Prevalencija (%) najčešćih simptoma kod osoba sa dugotrajnim kovidom (modifikovano prema (21)).

S obzirom na to da su vakcine protiv oboljenja kovid-19 sve manje efektivne protiv neželjenih ishoda nakon infekcije omikron varijantom SARS-CoV-2 (24-28), kao i da se procenjuje da je polovina populacije bar jednom imala kovid-19 infekciju (29), od ključnog je značaja razumevanje prevalencije dugotrajnog kovid sindroma u odnosu na vakcinalni status obolelih. Rezultati malobrojnih istraživanja ukazuju na neznatno smanjenje rizika za pojavu dugotrajnog kovid kod vakcinisanih osoba u odnosu na nevakcinisane ili osobe koje nisu preležale kovid infekciju (30-32).

Faktori rizika za dugotrajni kovid

Još uvek se ne zna dovoljno o faktorima rizika za nastanak dugotrajnog kovid i njegovom uticaju na svakodnevno funkcionisanje obolelih (13). Prema podacima iz SAD i Evrope, prevalencija dugotrajnog kovid sindroma je viša među osobama ženskog pola i među onima sa hroničnim bolestima (6, 33-36). Na globalnom nivou, 63,2% svih osoba sa dugotrajnim kovidom su osobe ženskog pola (20). Međutim, kada su u pitanju drugi faktori rizika, rezultati variraju, u zavisnosti od primenjenog studijskog dizajna koji često ne uključuje kontrolnu grupu, populacije koja često obuhvata samo hospitalizovane pacijente ili pacijente koji su zatražili medicinsku pomoć, kao i korišćene definicije post-kovid sindroma (33-35, 37, 38). U studiji u SAD veću šansu za pojavu dugotrajnog kovid sindroma imale su osobe ženskog pola (naspram osoba muškog pola), osobe sa komorbiditetima (u poređenju sa osobama bez komorbiditeta), osobe koje nisu primile buster dozu vakcine (naspram onih koji su primili), kao i osobe koje nisu bile vakcinisane (u poređenju sa onima koji su primili buster dozu vakcine) (13). S druge strane, u istom istraživanju je uočena manja šansa za pojavu dugotrajnog kovid sindroma kod osoba starijih od 65 godina u poređenju sa osobama uzrasta od 25 do 34 godine (13). Takođe, jedna četvrtina ispitanika je izjavila da simptomi dugotrajnog kovid sindroma veoma utiču na njihovo svakodnevno funkcionisanje (13). U ukupnom ispitivanom uzorku ispitanika sa dugotrajnim kovidom, njih 44% je izjavilo da je preležalo kovid-19 infekciju u prethodnih 1 - 6 meseci, 27% ispitanika u periodu 6 - 12 meseci pre ispitivanja, dok je 20% njih reklo da je preležalo kovid pre više od godinu dana (13). Najveći deo osoba koje su izjavile da post-kovid sindrom veoma utiče na njihovo svakodnevno funkcionisanje pripadao je grupi ispitanika koji su ovu infekciju preležali u prethodnih pola godine (13). U Velikoj Britaniji je pokazano da je prevalencija post-kovid sindroma bila najviša kod osoba uzrasta od 35 do 69 godina, osoba ženskog pola, osoba koje žive u siromašnijim područjima, osobama koje rade u ustanovama socijalne zaštite, osoba uzrasta 16 i više godina koje nisu radile i nisu bile u potrazi za poslom, kao i kod osoba koje su imale još neku pridruženu bolest (15). Globalna studija opterećenja post-kovid sindromom je pokazala da je procenjeni rizik za pojavu dugotrajnog kovid nakon tri meseca od bolesti bio niži kod osoba sa simptomatskom SARS-CoV-2 infekcijom koji nisu bili

hospitalizovani i koji su bili mlađi od 20 godina (2,7% (95% IP 0,8 - 6,7%)), u poređenju sa osobama uzrasta 20 i više godina i u populaciji muškaraca (4,8% (95% IP 1,5 - 11,3%)) i u populaciji žena (9,9% (95% IP 3,4 - 21,2%)) (20). Distribucija simptoma dugotrajnog kovid u odnosu na pol se razlikovala u odnosu na distribuciju obolevanja od SARS-CoV-2 infekcije, koja je češća u populaciji muškaraca (39). Ovo implicira da se patofiziološki mehanizmi koji leže u osnovi dugotrajnog kovid razlikuju od patofizioloških mehanizama koji određuju ozbiljnost akutne SARS-CoV-2 infekcije (20).

Zaključak

Imajući u vidu broj osoba inficiranih SARS-CoV-2 virusom na globalnom nivou, koji se približava milijardi i nastavlja da raste, kao i pojavu novih podvarijanti virusa, post-kovid sindrom bi mogao da predstavlja značajno opterećenje, kako na nivou pojedinca, tako i na nivou zajednice i zdravstvenog sistema. Stoga je od ključnog značaja sprovesti kontinuirani epidemiološki nadzor koji bi omogućio stalni uvid u postojeću situaciju, ali i dizajnirati istraživanja, pre svega na reprezentativnim uzorcima populacije, sa ciljem povećanja znanja o faktorima rizika i mogućnostima za primenu preventivnih mera. Ta saznanja pomogla bi i u identifikaciji populacionih grupa pod povišenim rizikom za razvoj post-kovid sindroma, što je od ključnog značaja za razumevanje dugoročnih uticaja pandemije oboljenja kovid-19.

Literatura

1. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> pristupljeno 12. novembra 2023. godine.
2. Ahmad MS, Shaik RA, Ahmad RK, Yusuf M, Khan M, Almutairi AB, et al. "LONG COVID": an insight. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(17):5561-77.
3. WHO. Post COVID-19 condition (Long COVID). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition>, pristupljeno 12. 11. 2023. godine.
4. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health.* 2021; 6(9):e005427.
5. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021; 27(4):601-15.
6. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis.* 2022; 226:1593-607.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID. 2023. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>. Pristupljeno 12.11. 2023.
8. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. 'Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations'. *Nat Rev Microbiol.* 2023; 21(3):133-46.
9. Centers for Disease Control and Prevention. COVID data tracker. 2020. Dostupno na: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#inspire>.
10. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, Boehmer TK, Adjei S, Gray S, et al. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years United States, March 2020- November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(21):713-7.
11. Saydah SH, Brooks JT, Jackson BR. Surveillance for post-COVID

- conditions is necessary: addressing the challenges with multiple approaches. *J Gen Intern Med.* 2022; 37(7):1786–8.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID. 2022. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nchs/covid19/pulse/long-covid.htm>.
 13. Robertson MM, Qasmieh SA, Kulkarni SG, Teasdale CA, Jones HE, McNairy M, et al. The Epidemiology of Long Coronavirus Disease in US Adults. *Clin Infect Dis.* 2023; 76(9):1636–45.
 14. Ayoubkhani D, King S, Pawelek P. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK—Office for National Statistics. 2022. Dostupno na: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>.
 15. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/30march2023>, pristupljeno 12. novembra 2023.
 16. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: a systematic review and meta-analysis of cohort study data, stratified by recruitment setting 31 Oct 2022 [Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevalence-post-covid-19-condition-symptoms-systematic-review-and-meta-analysis>].
 17. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021; 49(6):1163–86.
 18. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, de Maertens C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med.* 2022; 54(1):1473–87.
 19. Hirschtick JL, Xie Y, Slocum E, Hirschtick RE, Power LE, Elliott MR, et al. A statewide population-based approach to examining Long COVID symptom prevalence and predictors in Michigan. *Prev Med.* 2023; 177:107752.
 20. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022; 328(16):1604–15.
 21. McMullan C, Chandan JS, Haroon S, Price G, Davies EH, Nirantharakumar K, et al; TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021; 114(9):428–42.
 22. Thi Khanh HN, Cornelissen L, Castanares-Zapatero D, De Pauw R, Van Cauteren D, Demarest S, et al. Association between SARS-CoV-2 variants and post COVID-19 condition: findings from a longitudinal cohort study in the Belgian adult population. *BMC Infect Dis.* 2023; 23(1):774.
 23. Antonelli M, Pujol JC, Spector TD, Ourselin S, Steves CJ. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *The Lancet.* 2022; 399(10343):2263–4.
 24. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(10):626–36.
 25. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med.* 2022; 386(16):1532–46.
 26. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Ayoub HH, AlMukdad S, Yassine HM, Al-Khatib HA, et al. Effect of mRNA vaccine boosters against SARS-CoV-2 Omicron infection in Qatar. *N Engl J Med.* 2022; 386(19):1804–16.
 27. Altarawneh HN, Chemaitelly H, Ayoub HH, Tang P, Hasan MR, Yassine HM, et al. Effects of previous infection and vaccination on symptomatic omicron infections. *N Engl J Med.* 2022; 387(1):21–34.
 28. Tan ST, Kwan AT, Rodríguez-Barraquer I, Singer BJ, Park HJ, Lewnard JA, et al. Infectiousness of SARS-CoV-2 breakthrough infections and reinfections during the Omicron wave. *Nat Med.* 2023; 29(2):358–65.
 29. Clarke KEN, Jones JM, Deng Y, Nycz E, Lee A, Iachan R, et al. Seroprevalence of infection-induced SARS-CoV-2 antibodies - United States, September 2021-February 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022; 71(17):606–8.
 30. Mahase E. Covid-19: vaccinated people are less likely to get long Covid, review finds. *BMJ.* 2022; 376:o407.
 31. Patient Safety Learning. The effectiveness of vaccination against long Covid: a rapid evidence briefing (February 2022). Patient Safety Learning—the Hub. 2022. Dostupno na: <https://www.psl-hub.org/learn/coronavirus-covid19/data-and-statistics/the-effectiveness-of-vaccination-against-long-covid-a-rapid-evidence-briefing-february-2022-r6159/>.
 32. Notarte KI, Cathay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: a systematic review. *EClinicalMedicine.* 2022; 53:101624.
 33. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun.* 2022; 13(1):3528.
 34. Fernández-de-Las-Peñas C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo E, Palacios-Cena D, Florencio LL, Guijarro C, et al. Symptoms experienced at the acute phase of SARS-CoV-2 infection as risk factor of long-term post-COVID symptoms: the LONG-COVID-EXPCM multicenter study. *Int J Infect Dis.* 2022; 116:241–4.
 35. Yomogida K, Zhu S, Rubino F, Figueroa W, Balanji N, Holman E. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection among adults aged ≥18 years—Long Beach, California, April 1-December 10, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021; 70(37):1274–7.
 36. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021; 27(4):626–31.
 37. Cristillo V, Pilotto A, Cotti Piccinelli S, Bonzi G, Canale A, Gipponi S, et al. Premorbid vulnerability and disease severity impact on long-COVID cognitive impairment. *Aging Clin Exp Res.* 2022; 34(1):257–60.
 38. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, Zhang AXD, O'Mahoney LL, Stephenson TJ, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: a meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect.* 2022; 84(2):158–70.
 39. COVID-19 Forecasting Team. Variation in the COVID-19 infection-fatality ratio by age, time, and geography during the pre-vaccine era: a systematic analysis. Published correction appears in *Lancet.* 2022; 399(10334):1468. *Lancet.* 2022; 399(10334):1469–88.