

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 4 mars 2022

framtaget av
Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen
och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Innehållsförteckning

INTRODUKTION	4
PROCESSBESKRIVNING	4
OMFATTNING.....	4
AVGRÄNSNINGAR.....	4
KUNSKAPsutveckling och uppdatering	5
DELtagare	6
UTTALANDE FRÅN REDAKTÖRERNA OM STRATEGIER	7
VIRUS, SMITTSAMHET OCH VÅRDHYGIEN	8
SARS-CoV-2.....	9
SMITTSAMHET	9
Smittvägar.....	9
Smitta via deposition (droppsmitta)	10
Smitta via inhalation (aerosolsmitta)	10
Kontaktsmitta.....	10
Smitta via aerosolgenererande procedurer	11
Inkubationstid och serieintervall.....	11
Smittsamhetsperiod.....	11
Smittsamhetsbedömning vid covid-19.....	12
Arbetsrelaterad smitta hos vård och omsorgspersonal.....	12
Val av nivå av skyddsåtgärder ska ta hänsyn till både risk och konsekvens	17
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK AV SARS-COV-2	18
Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2.....	18
Serologisk diagnostik vid covid-19.....	21
Antikroppsutveckling vid infektion respektive vaccination	21
Analyser	21
Användning av antikropsanalys.....	21
PATOGENES, KLINISK BILD, HANDLÄGGNING INOM SLUTENVÅRD SAMT UPPFÖLJNING.....	22
KLINISK BILD	22
DEFINITIONER:	24
VÅRDRELATERADE RISKFAKTORER FÖR SVÅR SJUKDOM	24
PATOGENES – VIRUSINFEKTION, IMMUNREAKTION OCH UTVECKLING AV HYPOXISK SVIKT	24
RADIOLOGISK DIAGNOSTIK.....	27
LABORATORIEDIAGNOSTIK VID HANDLÄGGNING AV COVID-19 INOM SLUTENVÅRD	28
BEHANDLING	29
ANDNINGSSTÖD OCH SYRGASBEHANDLING	30
Fysioterapi och positionering vid svår covid-19	30
ANTIBIOTIKA	30
ANTIKOAGULATION	31
ANTIVIRAL TERAPI	32
Veklury (remdesivir).....	32
Lagevrio (molnupiravir)	33
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)	34
Monoklonala antikroppar.....	35
Konvalescentplasma	37
Beta-interferon kombinationer.....	37
Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat	38
Ivermectin	38
Andra antiviraler.....	38
IMMUNMODULERANDE BEHANDLING	38

ÖVRIG BEHANDLING	42
Vitaminer och spårämnen.....	42
Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt	43
Nutrition	43
COVID-19 HOS SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER	44
SAMMANFATTNINGSRUTA FÖR SÄRSKILDA PATIENTGRUPPER:.....	44
Graviditet.....	46
UPPFÖLJNING AV PATIENTER MED COVID-19.....	48
Vid utskrivning från sjukhus.....	48
Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad, men ej krävt syrgasbehandling).....	49
Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad pga måttlig allmänpåverkan och mild pneumonit med lågt syrgasbehov)	49
Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad pga uttalad allmänpåverkan och/eller högt syrgasbehov eller utbredda lunginfiltrat).....	49
Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård/långvarig (>2 veckor) intermediärvård med icke-invasiv ventilation	49
Sjukpenning och smittbärrapenning.....	50
REKOMMENDATIONER FÖR HANDLÄGGNING PÅ OLIKA VÅRDNIVÅER.....	52
PERSONER MED MISSTÄNKT COVID-19 I HEMMET	52
Klinisk bedömning och Handläggning.....	52
Mikrobiologisk diagnostik.....	52
PATIENTER MED MISSTÄNKT COVID-19 VID BESÖK I PRIMÄRVÅRD	53
Klinisk bedömning och handläggning:	53
Mikrobiologisk diagnostik.....	53
Trombosprofylax.....	53
Vårdhygieniskt förhållningssätt:.....	54
VÅRDAGARE MED MISSTÄNKT OCH BEKRÄFTAD COVID-19 I KOMMUNAL VÅRD OCH OMSORG	54
Klinisk bedömning och handläggning	54
Mikrobiologisk diagnostik.....	54
Trombosprofylax.....	54
Antibiotikabehandling	55
Steroider	55
Vårdhygieniskt förhållningssätt och utbrottshantering.....	55
PATIENTER MED MISSTÄNKT OCH BEKRÄFTAD COVID-19 SOM SÖKER ELLER REMITTERAS TILL AKUTMOTTAGNING ELLER VÅRDAS PÅ SJUKHUS	56
Klinisk bedömning och indikation för slutenvård	56
Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning	56
Mikrobiologisk diagnostik.....	56
Övrig laboratoriediagnostik.....	57
Radiologisk diagnostik.....	57
Trombosprofylax.....	57
Antibiotikabehandling	57
Antiviral behandling.....	57
Steroider	57
Annan immunmodulation.....	57
Vårdhygieniskt förhållningssätt.....	57
TACK.....	59
REFERENSER	60

Introduktion

Sedan senhösten 2019 har SARS-CoV-2 spridit sig över världen i en världsomfattande pandemi. Infektionen som viruset orsakar benämns covid-19 och har en symtombild med allt från mycket lindriga luftvägsbesvär till intensivvårdskrävande lungsvikt och död. Detta nationella vårdprogram sammanställdes i maj 2020 för att skapa en bas för utredning, handläggning och behandling av patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 i Sverige. Vårdprogrammet utarbetas av kliniskt aktiva experter inom Svenska läkaresällskapet (SLS). Avsikten är att ge ett praktiskt användbart och sammanhållet nationellt stöd till vårdens professioner. Vårdprogrammet har skickats på remiss till samtliga specialitetsföreningar inom SLS, Referensgruppen för Antiviral terapi, (RAV), Referensgruppen i Klinisk Virologi (RKV), Folkhälsomyndigheten (Fohm), Läkemedelsverket (LMV) och de nationella programområden (NPO) inom regionernas nationella system för kunskapsstyrning som identifierats som särskilt berörda.

Processbeskrivning

I början av maj 2020 kontaktade Svenska Infektionsläkarföreningen Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi och föreslog ett framtagande av ett nationellt vårdprogram för covid-19. Arbetsgrupper rekryterades inom föreningarna och processen förankrades med SLS samt NPO Infektionssjukdomar, NPO medicinsk diagnostik och Socialstyrelsen i dialogmöten. Arbetsgrupperna har i första hand använt review-granskade vetenskapliga arbeten som stöd för rekommendationerna men även så kallade "pre-prints", som av expertgrupperna bedömts ha hög kvalitet, har använts när publicerade rapporter saknats. Arbetsgrupperna har också i förekommande fall försökt hänvisa till myndigheters och andra specialitetsföreningars arbeten som varit relevanta för rekommendationerna. Då den evidens som hittills finns om covid-19 fortfarande i många fall håller låg vetenskaplig nivå ur evidensgraderingssynpunkt, och då tiden för framtagandet av vårdprogrammet har prioriterats, har inte arbetsgrupperna utfört en formell evidensgradering i de givna rekommendationerna.

Omfattning

Vårdprogrammet innehåller stöd och kunskapsunderlag för klinisk bedömning, utredning, provtagning, mikrobiologisk analys och behandling av patienter med misstanke om eller bekräftad covid-19. Det ger också rekommendationer kring lämplig uppföljning av patienter som tillfrisknar från covid-19 och tydliggör bakgrund till och rational för vårdhygieniska åtgärder för att undvika smitta i vården. Vårdprogrammet riktar sig i första hand till professionella yrkesutövare i vården. Vårdprogrammet kompletterar, men ersätter inte, rekommendationer om vårdhygien eller arbetsmiljö avseende smittrisker från Socialstyrelsen, Folkhälsomyndigheten eller Arbetsmiljöverket. Vårdprogrammet ger nationell vägledning till praktisk integrering av myndigheternas rekommendationer i sjukvården.

Avgränsningar

Eftersom kunskapsläget är oklart inom många områden avseende covid-19 och vissa patientgrupper kräver speciella hänsyn har vi gjort följande avgränsningar i framtagandet av detta nationella vårdprogram.

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

- Prehospital triagering
- Kirurgi
- Intensivvård av patienter med covid-19 (se istället Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (sfai.se))
- Differentialdiagnostik

- Vaccination mot covid-19
- Provtagning på andra indikationer än bedömning av patient med klinisk misstanke om covid-19

Kunskapsutveckling och uppdatering

Kunskapen om SARS-CoV-2 och covid-19 utvecklas snabbt. Vi avser att uppdatera detta dokument löpande och dessutom göra regelbundna revisioner. Den som använder informationen i dokumentet skall alltid själv värdera informationen och vid behov bekräfta den med andra källor innan den används som vägledning vid utarbetande av lokala styrdokument, medicinsk rådgivning eller behandling.

Målsättningen är att successivt integrera rekommendationer från andra professionsföreningar i dokumentet och vi tar gärna emot synpunkter och förbättringsförslag löpande. Vi hoppas också kunna fortsätta att ha en konstruktiv dialog med de nationella programområden (NPO) inom regionernas nationella system för kunskapsstyrning som identifierats som särskilt berörda av detta dokument.

Uppdateringar:

Version 1.0 (20200626): Första publicerade version

Version 1.1 (20200630): Ändring i texten angående behandling med remdesivir efter godkännande av EMA.

Version 1.2 (20200906): Ändring av texten angående behandling med dexametason och tillägg av ny referens. Redaktionella ändringar.

Version 2.0 (20210129): Revision av hela vårdprogrammet och ändringar efter remissvar från sektioner och medlemsföreningar i SLS, RAV, RKV, Fohm, LMV, NPO Infektion och övriga remissinstanser.

Version 2.1 (20210203): Mindre redaktionella ändringar och rättning av referens.

Version 2.2 (20210224): Ändringar i avsnitt om interleukinhämmare och monoklonala antikroppar.

Version 2.3 (20210307): Ändringar i avsnitt om interleukinhämmare och monoklonala antikroppar.

Version 3.0 (20210630): Revision av hela vårdprogrammet och ändringar efter remissvar från sektioner och medlemsföreningar i SLS, RKV, Fohm, LMV, NPO Infektion och övriga remissinstanser.

Version 3.1 (20210819): Ändringar efter ytterligare remissvar. Avsnittet om vaccin mot covid-19 har tagits bort. Rättade referenser. Redaktionella ändringar.

Version 3.2 (20210930): Ändringar i avsnitt om monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2, JAK-hämmare och interleukinhämmare. Redaktionella ändringar.

Version 3.3 (20211208): Ändringar i avsnitt om antiviral terapi mot SARS-CoV-2. Tillägg av nya medlemmar i SILFs expertgrupp.

Version 3.4 (20211223): Ändringar i avsnitt om monoklonala antikroppar mot SARS-CoV-2

Version 4.0 (20220315): Revision av hela vårdprogrammet och ändringar efter remissvar från sektioner och medlemsföreningar i SLS, RKV, RAV, Fohm, LMV, NPO Infektion och övriga remissinstanser.

Deltagare

Redaktörer

Svenska Infektionsläkarföreningen: Lars-Magnus Andersson, Verksamhetschef, Docent, Överläkare, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg, Ordförande Svenska Infektionsläkarföreningen

Föreningen för Klinisk Mikrobiologi: Martin Sundqvist, Med Dr, Överläkare, VO Laboratoriemedicin, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset, Örebro. Ordförande. Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Svenska Hygienläkarföreningen: Anders Johansson, Universitetslektor och Docent, Umeå universitet och Överläkare Vårdhygien, Region Västerbotten, Ordförande Svenska Hygienläkarföreningen

Expertgruppen

Svenska Infektionsläkarföreningen

Fredrik Månsson, Med Dr, Överläkare, VO Infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Malmö (Sammankallande)

Sara Cajander, Med Dr, Överläkare, Infektion, Universitetssjukhuset, Örebro

Magnus Gisslén, Professor, Överläkare, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Hedvig Glans, Bitr. överläkare, sektionschef Huddinge, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (till och med oktober 2021)

Piotr Nowak, Universitetslektor, Docent, Bitr. överläkare, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (från och med december 2021)

Katarina Niward, Adj. Universitetslektor, Med Dr, Överläkare, Infektionskliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping (från och med december 2021)

Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Martin Sundqvist (Sammankallande)

Anne-Katrine Pesola, Specialistläkare, VO Klinisk mikrobiologi, Region Skåne

Lena Serrander, Docent, Överläkare, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset i Linköping, Region Östergötland

Svenska Hygienläkarföreningen

Anders Johansson (Sammankallande)

Carl-Johan Fraenkel, Med Dr, Överläkare, specialist i infektionssjukdomar och vårdhygien, Skånes universitetssjukhus, Region Skåne

Externa experter

Karin Pettersson, Sektionschef, Docent, Överläkare, Medicinsk enhet för graviditet och förlossning, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Joakim Luthander, Med Dr, Överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Samtliga deltagande experter i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer.

Sammankallande för vårdprogramgruppen har tillsammans med SILF:s styrelse bedömt att inget jäv föreligger som hindrar någon av medlemmarnas oberoende deltagande i vårdprogramgruppen. Jävsdeklarationerna kan tillgängliggöras i sin helhet efter förfrågan till SILF:s styrelse.

Uttalande från redaktörerna om strategier

Covid-19 pandemin innebär stora utmaningar för sjukvården som behöver mötas av långsiktigt hållbara strategier. Hela vårdssystemet måste därför kunna hantera patienter med covid-19. Några viktiga faktorer för att nå dit är att sjukvårdspersonal känner sig involverade i processer för patientvården, är väl utbildade om covid-19, att det finns förtroende för skyddsåtgärder och att det finns effektivt och tydligt ledarskap. Test för påvisning av SARS-CoV-2 bör vara allmänt tillgängliga och tas vid misstanke om covid-19 och i samband med smittspårning. Det är viktigt att all icke-godkänd specifik behandling som prövas mot covid-19 endast ges i ramen av kliniska studier för att nytta respektive risker skall kunna klarläggas. Vaccinering med effektiva och säkra vaccin är fortsatt av högsta prioritet för att minska smittspridning i samhället och på sjukhus.

Virus, smittsamhet och vårdhygien

Sammanfattning

Viruset: Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2 vilket framförallt infekterar celler i luftvägar men som även kan infektera celler i flera andra organsystem.

Smittsamhet: SARS-CoV-2 smittar framförallt via virusinnehållande droppar av olika storlek med ursprung från en smittad individs luftvägar som når en annan mottaglig individs luftvägar. Smittrisen är störst på nära fysiska avstånd och i trånga utrymmen med dålig ventilation. Smittöverföring sker genom deposition av större droppar på slemhinnor i de övre luftvägarna eller inhalation av små droppar (aerosol) som kan nå de nedre luftvägarna. Kontaktsmitta via luftvägssekret som förs till en mottaglig individs luftvägslemhinnor antas också förekomma. Det är oklart i vilken mån så kallade aerosolgenererande procedurer ökar risken för höga viruskoncentrationer i luften. Inkubationstiden är 2-14 dagar med ett medeltal på 3-6 dagar där omikronvarianten tycks ha kortare inkubationstid jämfört med tidigare virusvarianter. Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symptomdebuten, de ökar från 1-3 dagar innan symptom och sjunker snabbt till nivåer som gör det svårt att odla virus senare än dag 7-8 efter symptomdebut. Begreppet presymptomatisk smitta används för att illustrera att det förekommer smitta från en person 1-3 dagar innan personen får symptom. Det förekommer smitta från personer som själva inte noterat några symptom.

Skyddsåtgärder i vården: Organisation av arbetssätt, lokaler och medicinteknik ska vara en integrerad del av vårdhygieniska åtgärder för att förebygga spridning inom vården och mildra sjukdomsburden av luftvägsvirus. Målsättningen är att samtidigt kunna bedriva vård med full kapacitet. Åtgärder ska vidtas i syfte att

1. Ta bort smittrisker (till exempel genom tidig identifiering av smittsamma patienter och att vårdpersonal stannar hemma vid sjukdom)
2. Erbjuder anställda och patienter vaccination
3. Minska smittrisk med tekniska och fysiska åtgärder (till exempel genom att säkerställa god ventilation och att använda filtrering eller annan uppfångning av smittsamma droppar vid medicinsk behandling av luftvägarna)
4. Underlätta följsamhet till arbetssätt som minskar smittrisk (till exempel genom utbildning och uppföljning av att fysiskt avstånd hålls när detta är möjligt, säkerställa att anställda, besökare och patienter får information om och utbildning om vårdhygieniska rutiner)
5. Underlätta korrekt användning av personlig skyddsutrustning (till exempel genom upprepade utbildning i säker användning av utrustningen och god tillgång till adekvat utrustning)

Smittsamhetsbedömning: Bedömningen grundar sig på stabil klinisk förbättring med feberfrihet i minst två dygn och att det gått minst fem dagar sedan symptomen började och tar även hänsyn till vaccinationsstatus och om personen befinner sig i en känslig miljö (t ex sjukhus, SÄBO). Mycket få patienter bedöms vara smittsamma senare än 14 dagar efter sjukdomsdebut.

SARS-CoV-2

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (1-3). SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus och återfinns i undergruppen Sarbecovirus som även inkluderar SARS-CoV-1 och MERS-CoV som orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome (sars) respektive middle east respiratory syndrome (mers)(4). Av de betacoronavirus som orsakar infektion hos människa är SARS-CoV-2 genetiskt mest likt SARS-CoV-1 som spreds 2003-2004 men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott. SARS-CoV-2 muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt (1, 5).

Olika genetiska varianter av SARS-CoV-2 har av klassats som varianter av särskild betydelse, variants of concern (VOC) (6)(WHO ref). Dessa VOC har visat sig kunna samexistera men vanligen avlöser de varandra vilket anses bero på dels ökad smittsamhet(7) och/eller förmåga att undvika immunitet i befolkningen (8, 9). Syftet med övervakningen av VOC är också att övervaka dessa nya varianter eventuella ökade eller minskade förmåga att orsaka allvarlig sjukdom (10). Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma och selekteras fram på grund av ökande immunitet mot tidigare varianter i befolkningen.

VOC Alfa dominerade från hösten 2020 smittspridningen globalt och VOC Alfa stod för >90% av alla fall i Sverige under våren 2021(11). Under sommaren 2021 tog sedan VOC Delta över i Sverige och globalt (11) och dominerade helt fram till slutet av december 2021. De första rapporterna om VOC Omicron, med betydande förändringar i de gener som kodar för Spike-proteinet, kom från Sydafrika i slutet av november 2021 (12). VOC Omicron har spridit sig över världen(13). Den neutraliseras sämre än VOC Delta av antikroppar från såväl tidigare genomgången infektion som vaccination (oavsett typ), men betydligt effektivare om en boosterdos av vaccin har administrerats (14).

Två doser vaccin ger god skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och död i covid-19 oavsett vilken variant av SARS-CoV-2 som orsakar sjukdomen. En boosterdos 2-6 månader efter den andra dosen ger ytterligare skyddseffekt mot både mild och allvarlig infektion (15, 16). En stor andel av vaccinerade kan dock smittas av VOC Omicron (17-23) men personer som har haft covid-19 och/eller är vaccinerade med minst två doser utsöndrar lägre virusmängder under kortare tid än ovaccinerade (8, 9). VOC Omicron är sedan slutet av december 2021 helt dominerande orsak till covid-19 i Sverige.

De metoder som idag används som klinisk rutin i Sverige för påvisning av SARS-CoV-2 (RNA- eller antigen-påvisning) kan påvisa även nyare varianter. Övervakning av förekomsten av nya varianter utförs nationellt genom sekvensering av PCR-positiva prover.

Smittsamhet

Smittvägar

SARS-CoV-2 smittar framförallt via virus-innehållande droppar av luftvägssekret i olika storlek med ursprung från en smittad individs luftvägar som sedan når en annan mottaglig individs luftvägar (24). Viruset når fram till sitt målorgan via deposition av dessa respiratoriska droppar på slemhinnor i ögon/näsa/mun, via inhalation av droppar som följer med inandningsluften längre ned i luftvägarna, eller via kontaktsmitta med respiratoriskt sekret som också misstänks kunna förekomma (5, 25).

Virus-RNA har detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor men potentialen för smittöverföring från dessa anses liten {Organization, 2021 #82}.

Smitta via deposition (droppsmitta)

Infektiösa droppar kan bildas på flera olika sätt. I samband med hosta och nysningar kan rikligt med stora droppar utsöndras, medan en mindre mängd stora droppar kan utsöndras även vid vanligt tal (26, 27). Dessa stora droppar ($\geq 100 \mu\text{m}$) faller mot golvet, oftast inom 2 meter (28). Smitta med sådana droppar kallas traditionellt droppsmitta och kan ha betydelse för SARS-CoV-2.

Kontaktpårning har visat att smitta huvudsakligen sprids mellan personer som har nära kontakt {Headquarters, 2021 #169}. Att smittrisen avtar kraftigt med fysisk distans stöds av en metaanalys av kliniska studier på sars, mers och covid-19 som visade 12,8 % smittrisk på avstånd <1 m som reducerades till 2,6 % vid avstånd >1 m (29). Det är fortfarande oklart hur stor roll smitta via deposition av stora droppar har jämfört med smitta via inhalation av aerosol på nära avstånd.

Smitta via inhalation (aerosolsmitta)

Mindre droppar kan utsöndras från luftvägarna på liknande sätt som stora droppar. Vätskedroppar i luft som är $<100 \mu\text{m}$ kallas fysikaliskt för aerosol (26, 27). Inom det medicinska området används begreppet aerosolsmitta och då avses smittsamma droppar som är betydligt mindre än $100 \mu\text{m}$, ofta avses storlekar $<5\text{--}20 \mu\text{m}$ (27)). Sådana mindre droppar ($<5\text{--}20 \mu\text{m}$) sjunker sakta mot golvet, kan hålla sig kvar i luften en längre tid, följer lättare luftströmmar och kan vid inhalation nå de nedre luftvägarna (27)). En skarp gräns mellan större och mindre droppar som skulle ge droppsmitta respektive aerosolsmitta saknas i praktiken. I samband med nära kontakt med en smittad individ kan därför både droppsmitta med stora droppar och aerosoler med mindre droppar från tal och andning vara bidragande i smittsamheten (30)). Den största virusmängden i utandningsluft återfinns i aerosol av mindre droppar ($<5 \mu\text{m}$) (31, 32).

Aerosolsmitta på längre håll än enstaka meter förekommer men är sparsamt dokumenterad jämfört med smitta på nära håll (33-35) (36)). Luftmätningar visar att infektiöst SARS-CoV-2 kan finnas i luft, även i små partiklar, i anslutning till patienter med covid-19, men oftast i låga koncentrationer (37-41). Smitta på mer än 1-2 meters avstånd är associerat med dåligt ventilerade lokaler trängsel, långa expositionstider, särskilda luftströmmar eller ökad utsöndring från en högsmittsam individ (42, 43). Smittsam utandningsluft med virusinnehållande droppar som håller sig svävande längre tid späds ut med avståndet i stora luftvolymen och även av tillförd ren ventilationsluft vilket motverkar smitta på längre avstånd, varför exempelvis risken för spridning via ventilationskanaler bedöms som mycket låg (42).

Kontaktsmitta

Kontaktsmitta innebär att luftvägssekret med virus överförs till målorgan (öga/näsa/mun) via direkt eller indirekt kontakt (till exempel via händer eller föremål). Området runt en infekterad patient kan kontamineras av virus via utsöndrat luftvägssekret när droppar faller ner på ytor eller överföring via händer. Vid ytprovtagning i sjukhusmiljö har en ibland kraftig kontamination av olika ytor rapporterats (44-46). SARS-CoV-2 har visats kunna överleva på ytor i dagar (47)). Viabelt virus på ytor utanför laboratoriemiljö verkar dock vara ovanligt (48, 49). Kontaktsmitta via kontaminerade föremål utan samtidig nära kontakt med en infekterad individ är inte heller säkert dokumenterat (48). Studier av smitta i djurmodell stöder att smitta via kontaminerat material är en mindre vanlig smittväg jämfört med dropp/inhalationssmitta (47, 50)).

Smitta via aerosolgenererande procedurer

Högre koncentrationer av små droppar antas kunna förekomma i samband med så kallade aerosolgenererande procedurer (51). Det finns begränsad kunskap om vilka procedurer i vården som är förknippade med en ökad risk för aerosolsmitta. Det mesta av kunskapen baserar sig på observationsstudier av låg kvalitet på SARS-CoV-1 och det är inte klarlagt om de procedurer som förknippats med smitta verkligen är relaterade till aerosolbildning (52, 53). En svensk studie från 2022 med luftprovtagning på sjukhus visade att betydelsen av så kallade aerosolgenererande procedurer för mängden SARS-CoV-2 i luften är underordnad i jämförelse med faktorerna kort fysiskt avstånd, dålig ventilation och hög virusmängd i luftvägsprov hos patienten (54, 55).

WHO och ECDC ger i sina rekommendationer exempel på aerosolbildande procedurer (intubering, icke-invasiv ventilation, trakeotomi, hjärt-lungräddning, handventilation innan intubation och bronkoskopi) {Headquarters, 2021 #169} {Headquarters, 2021 #168}. Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering har sammanställt internationella bedömningar av aerosolgenererande procedurer med ökad smittrisk (52, 56, 57). SBU konstaterade att befintliga studier inte ger någon entydig bild av om det finns en ökad risk för smittspridning.

Inkubationstid och serieintervall

Inkubationstiden för SARS-CoV-2 hos människa är 2-14 dagar där nyare data tyder på att omikronvarianten av viruset har en kortare medelinkubationstid på 3 dagar jämfört med tidigare virusvarianter som haft medelinkubationstid på 5-6 dagar (58, 59). Serieintervallet, tidsintervallet mellan symptomdebut hos ett fall och symptomdebut hos nästa fall i en smittkedja, används ofta för att approximera generationstiden vilket är tiden från ett smittotillfälle till nästa smittotillfälle i smittkedjan. Även serieintervallet anses ha förkortats med nya virusvarianter från ca 5 dagar till ca 3 dagar (59). Det korta serieintervallet betyder att smittspridning sker snabbare och är svårare att bromsa med testning och smittspårning (60). WHO föreslår mot bakgrund av omikrons spridningsförmåga och stora samhällsspridning att fokusera tillgängliga smittspårningsresurser på att reducera morbiditet och svår sjukdom hos individer med stor risk för svår sjukdom inklusive i känsliga miljöer såsom äldreboenden, snarare än att testa och smittspåra för att bryta alla smittkedjor i samhället (61).

Smittsamhetsperiod

Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symptomdebuten (62). Därefter ses i de flesta fall sjunkande viruskoncentrationer. Virus har varit svårt att odla mer än 7–9 dygn efter symptomdebut (62, 63). Svår eller kritisk sjukdomsgrad, liksom immunsuppression, kan dock förlänga virusutsöndringen och viabelt virus har i denna patientgrupp kunnat påvisas ända till minst 20 dagar efter symptomdebuten (64). Vid kontaktsparning noteras sekundärfall oftare vid kontakt strax före till strax efter symptomdebut, medan smitta efter mer än en veckas sjukdom är ovanligt (65). Presymptomatisk smitta 1–3 dagar innan symptomdebut har rapporterats i flera studier och epidemiologiska data insamlade i en kontext där individer med symptom sätts i karantän har visat att smittspridning då har högst frekvens strax innan symptomdebut (66, 67). Epidemiologisk modellering baserad på data från Kina visar att interventioner med smittspårning och karantän riktad mot personer med symptom ändå ger större effekt för att minska smittspridning än interventioner inriktade på att sätta exponerade kontakter utan symptom i karantän (68).

Smittsamhetsbedömning vid covid-19

Vårdprogrammets rekommendation ansluter sig till Folkhälsomyndighetens Vägledning om smittsamhetsbedömning vid covid-19 (69). Bedömningen av smittsamhet grundar sig på stabil klinisk förbättring med feberfrihet i minst två dygn och att det gått minst fem dagar sedan symtomen började och tar också hänsyn till vaccinationsstatus och om personen befinner sig i en känslig miljö (t ex sjukhus, SÄBO). För de som haft mera uttalade vårdkrävande symtom gäller minst 14 dagar sedan insjuknandet och för de allra sjukaste, eller som har nedsatt immunförsvar, individuell bedömning av behandlande läkare.

Arbetsrelaterad smitta hos vård och omsorgspersonal

Det finns omfattande kunskap om att covid-19 har spridits på sjukhus och på institutioner för äldreomsorg, ofta i form av utbrott som även drabbat vårdpersonalen (70, 71). En analys av proportion med covid-19-diagnos bland 3,5 miljoner yrkesarbetande personer i Norge visar en riskökning med odds ratio 1.5–3.5 för läkare, sjuksköterskor, tandläkare, fysioterapeuter, buss-, spårvagns- och taxiförare under den första fasen av pandemin (72). En analys av Folkhälsomyndigheten visade högst incidens för att diagnostiseras med covid-19 inom vård- och omsorgsykten och myndigheten bedömer att detta sannolikt förklaras av både ökad exponering i yrket och en mer omfattande provtagning jämfört med övriga yrkeskategorier (73). I en registerstudie av sjukhusinläggningar med covid-19 bland 158 445 sjukvårdsanställda i Skottland var risken bland de som arbetade med direkt patientvård högre än bland de som inte arbetade med direkt patientvård, hazard ratio 3.30, 95 % CI 2.13–5.13, risken var även förhöjd för hushållskontakter till sjukvårdsanställda (74). Den höga förekomsten av antikroppar i blod mot SARS-CoV-2, hos 19,1 % av 2149 anställda tidigt under pandemin på Danderyds sjukhus i Stockholm talade för en yrkesrelaterad riskökning (75). Även en undersökning av 8679 sjukvårdsanställda i Uppsala som utfördes i maj – juni 2020 som visade antikroppar mot SARS-CoV-2 hos 6,6% med signifikant högre förekomst hos anställda som arbetat med patienter inskrivna på sjukhus talade för yrkesrelaterad riskökning (76). En kohortstudie med enkätsvar och antikropsanalys från nära 13000 vårdpersonal i Stockholm med detaljerade analyser av riskfaktorer för att smittas av SARS-CoV-2 visade stor riskvariation mellan liknande vårdverksamheter förenligt med att preventiva åtgärder mot yrkesrelaterad risk är effektiva (Elfstrom, 2021 #136).

Skyddsåtgärder i vården

Organisation av arbetssätt, lokaler och medicinteknik ska vara en integrerad del av vårdhygieniska åtgärder för att förebygga covid-19 (77, 78). Smitta på arbetsplatsen är en arbetsmiljörisk för anställda samtidigt som det är en patientsäkerhetsrisk (79). De två riskområdena ska hanteras sammanhållet. Det här avsnittet riktar sig särskilt till chefer och anställda med ansvar för att organisera arbetet. Riskbedömning för den verksamhet som bedrivs ska genomföras med deltagande av person som har kunskap, kompetens och erfarenhet av smittrisker vid infektioner med luftvägsvirus. Nedan listas riskreducerande åtgärder i prioritetsordning utifrån hur effektivt de kan minska smittrisk. Det finns brett stöd internationellt för att förebygga arbetsmiljörisker och vårdhygieniska risker på det sätt som beskrivs nedan. Det saknas dock medicinska evidens från randomiserade interventionsstudier.

1. Ta bort smittrisker
 - a. Identifiera och isolera smittsamma patienter tidigt, överväg att använda triage baserat på symtom och/eller testning för SARS-CoV-2, influensa eller RSV.
 - b. Anställda ska stanna hemma från arbete om de är smittsamma.

- c. Ta ställning till om besök/ behandling bör uppskjutas vid misstänkt eller verifierad smitta. Medicinska risker med att skjuta upp vård kan överväga smittrisker.
- 2. Minska smittrisk med tekniska och fysiska åtgärder
 - a. Ventilation i vårdlokaler ska följa nationella rekommendationer för vårdlokaler med avseende på antal personer i lokalen och luftflöden. Konsultera relevant expertis inom ventilationsteknik och vårdhygien.
 - b. Om avskärmningar används i till exempel väntrum och receptioner ska det tillses att dessa inte stör luftombytet i lokalen, konsultera relevant expertis.
 - c. Tillse att antalet vådrum avsedda för vård av patienter med känd eller misstänkt infektion med luftvägsvirus är tillräckligt.
 - d. Tillse att vådrum är funktionella för vård av känt smittsamma patienter avseende trängsel och ventilationskapacitet.
 - e. Använd principen att fysiskt reducera smittrisk så nära smittkällan som möjligt, till exempel med punktutsug och filtreringsmetoder som reducerar mängden respiratoriska aerosoler vid behandlingar som rör luftvägarna.
- 3. Erbjud vårdanställda och patienter vaccination
 - a. Anställda och patienter ska erbjudas vaccination enligt nationella rekommendationer, det är den enskilt mest effektiva skyddsåtgärden mot svår sjukdom hos individen.
 - b. Underlätta genomförandet av administration av rekommenderade påfyllnadsdoser av vaccin.
- 4. Använd arbetssätt som minskar smittrisker
 - a. Stöd och kontrollera regelbundet följsamheten till basala hygienrutiner och kontinuerlig användning av munskydd enligt gällande lokal rutin.
 - b. Stöd och kontrollera regelbundet följsamhet till arbetssättet att hålla fysisk distans när det är möjligt.
 - c. Säkerställ att anställda, besökare och patienter får information om och utbildning i gällande vårdhygieniska rutiner.
 - d. Organisera lokaler för anställdas rast så att återhämtning med låg smittorisk möjliggörs.
 - e. Tillse att städ- och rengöringsrutiner anpassade efter verksamheten följs.
- 5. Personlig skyddsutrustning
 - a. Tillse att det finns utrustning så att basala hygienrutiner kan följas under arbetet inklusive nära tillgång till handdesinfektion, förkläden och engångshandskar och skyddsglasögon/visir.
 - b. Tillse att anställda har utbildning om basala hygienrutiner och hur och när personlig skyddsutrustning ska användas.
 - c. Tillse att det finns tillgång till adekvat personlig skyddsutrustning för att skydda luftvägarna inklusive kirurgiskt munskydd samt andningsskydd på enheter med behov av detta.
 - d. Tillse att anställda har utbildning på hur skyddsutrustning ska användas inklusive att utföra täthetstest av andningsskydd FFP2/FFP3.

Skyddsåtgärder vid vård av patient med misstänkt och bekräftad infektion (samma principer kan användas vid SARS-CoV-2, influensa och RSV)

Rekommendation om kirurgiskt munskydd och andningsskydd

Vid hög samhällsspridning av covid-19 rekommenderas kirurgiskt munskydd kontinuerligt vid alla patientkontakter, även vid kontakter utan misstänkt covid-19. Undantag ska göras om en lokal riskbedömning visat att det är negativt för patientsäkerheten. Vid misstänkt eller bekräftad covid-19 under smittsam sjukdomsfas rekommenderas andningsskydd FFP2 eller FFP3 vid procedurer med risk för smittsam aerosolbildning enligt lokal rutin. Verksamheter rekommenderas att ta ställning till om andningsskydd FFP2 eller FFP3 ska användas vid vård av patient de första dagarna efter patientens symtomdebut då smittsamheten är störst. Ställningstagandet bör ta hänsyn till om anställda exponeras upprepat och under långa tidsperioder. Vårdprogrammets rekommendation är att i verksamheter där anställda arbetar nära smittsamma patienter med sammanlagda dagliga expositionstider på 1 timme eller mer använda andningsskydd FFP2 eller FFP3.

Evidens och konsensus avseende kirurgiskt munskydd och andningsskydd

Det finns evidens och internationellt konsensus som stödjer att vårdpersonal använder kirurgiskt munskydd för att minska smittspridningsrisk till andra personer under asymtomatisk eller presymtomatisk fas av SARS-CoV-2-infektion, så kallad source-control (77) , (55, 80). Det saknas fortfarande randomiserade interventionsstudier i vårdmiljö med jämförelse av skyddseffekten av kirurgiskt munskydd och andningsskydd FFP2 eller FFP3 för vårdpersonal mot att smittas. Det finns experimentella studier utförda i laboratoriemiljö och modelleringsstudier baserade på experimentella data som tyder på att andningsskydd FFP2 eller FFP3 skyddar bättre än kirurgiska munskydd (81) . Det finns en icke-randomiserad studie utförd i England med före-efter design med byte från kirurgiskt munskydd till andningsskydd på covid-19-avdelningar med fynd av ökad skyddseffekt i storleksordning 50-100% men med stora konfidensintervall och svårigheter att utesluta andra faktorer påverkan (82). En icke-randomiserad kohortstudie utförd på vårdavdelningar i Schweiz visade skyddseffekt av att använda andningsskydd FFP2 jämfört med kirurgiskt munskydd men signifikant effekt sågs endast i subgruppsanalys av vårdpersonal som haft >20 expositioner för patienter med covid-19 (aHR 0.7 för positiv PCR-test, 95% CI 0.5–0.8; aOR 0.6 för serokonversion, 95% CI 0.4–1.0) (83). WHO rekommenderade 22 december 2021 att i valet mellan kirurgiskt munskydd och andningsskydd ta hänsyn till vårdpersonalens värderingar, preferenser och egna uppfattningar om vilken utrustning som ger bäst skydd(84) .

Rekommendation om visir och skyddsglasögon

Visir som täcker hela ansiktet ned till hakan alternativt skyddsglasögon rekommenderas vid vård av patient med misstänkt eller bekräftad covid-19 som bedöms vara smittsam.

Evidens och konsensus avseende visir och skyddsglasögon

Det finns evidens av låg kvalitet som stödjer att skydd för ansiktet med visir eller glasögon som enda skyddsåtgärd skyddar bäraren mot att smittas av respiratoriska virus inklusive SARS-CoV-2 (29, 85) . En klinisk studie på RS-virus fann evidens av lägre kvalitet för skyddseffekt (86)). Experimentella studier med simuleringar tyder på att visir kan minska dosen av aerosol som inhaleras på korta avstånd (87). En systematisk review från 2021 om skydd för ögonen mot SARS CoV-2 fann heterogena resultat och konkluderade att det saknas robusta jämförande kliniska studier på skyddseffekten (88). Det finns internationellt och nationellt konsensus om att heltäckande visir eller skyddsglasögon ska användas för att skydda vårdpersonal vid vård av patient med misstänkt eller bekräftad covid-19 som bedöms vara smittsam (55)).

Rekommendation att använda arbetssätt med flera skyddsåtgärder samtidigt (åtgärdspaket)

Vårdprogrammet rekommenderar ett arbetssätt med följsamhet till alla komponenter i basala hygienrutiner vid allt vårdarbete för att skydda vårdpersonal och patienter mot infektion. Tillägg av personlig skyddsutrustning rekommenderas i vissa situationer. För att skyddsutrustning ska ge önskad skyddseffekt är det nödvändigt med samtidig god följsamhet till basala hygienrutiner inklusive handhygien. Även när skyddsutrustningen tas av efter arbetsmoment krävs goda rutiner som förhindrar smittöverföring till bäraren.

Evidens och konsensus avseende arbetssätt med flera skyddsåtgärder samtidigt (åtgärdspaket)

Det finns evidens och brett internationellt konsensus om att personlig skyddsutrustning är effektiv endast när den kombineras med arbetssättet basala hygienrutiner (motsvarande begrepp på engelska är standard precautions / transmission based precautions)(55) . Det innebär att det måste finnas förutsättningar för följsamhet till korrekt handhygien och andra basala hygienrutiner, till exempel korrekt användande av engångshandskar och arbetssätt som håller ned kontamination inom arbetsområdet av smittämnen för att personlig skyddsutrustning ska vara effektiv. Det finns också konsensus och evidens av lägre kvalitet för att ett korrekt arbetssätt är nödvändigt för skydd mot smitta när bäraren tar av sig utrustningen(89) . Vidare finns konsensus och evidens för att det generellt behövs återkommande utbildning och träning av vårdhygieniska rutiner för att förebygga vårdrelaterade infektioner oavsett smittämne {Headquarters, 2016 #307}. En Cochrane review från 2011 med uppdatering 2020 om fysiska interventioner för att minska spridning av respiratoriska virus och en metaanalys publicerad i Lancet 2020 sammanfattar en stor del av nuvarande evidensbaserad kunskap med referens till pågående pandemi (89, 90). Analyserna bygger på heterogena utfallsmått i studier som gjorts både inom sjukvård och i samhället vid influensautbrott, sars, mers och i viss mån covid-19. I Cochrane-analysen från 2020 inkluderades endast randomiserade kliniska studier inklusive klusterrandomiserade studier och ingen studie på covid-19 bedömdes uppfylla kvalitetskraven. Sammanfattningsvis bedöms kvaliteten på evidens vara låg eller mycket låg för enskilda skyddsåtgärder men det konstaterades i den Cochrane review som gjordes 2011 att skyddseffekter ökar kraftigt när flera enskilda åtgärder kombineras (91). Följande enskilda komponenter i åtgärdspaket förutom personlig skyddsutrustning lyfts fram som troligt effektiva mot spridning av luftvägsvirus på sjukhus eller inom äldreomsorg (29, 92).

1. fysiskt avstånd från smittsam person
2. frekvent handtvätt eller handdesinfektion
3. vård på eget rum med eget hygienutrymme vid misstänkt smittsam infektion med luftvägsvirus
4. besöksrestriktioner inom äldreomsorg men med ett starkt förbehåll att det är mycket dåligt undersökt vilka negativa konsekvenser det kan orsaka
5. övervakning inom äldreomsorg med testning av patienter/brukare oberoende av symtom
6. kohortning av infekterade patienter/brukare och vårdpersonal för att hindra smittspridning

Den låga kvaliteten på evidens gör att bedömningen kan ändras av nya studier.

Rekommendation om ventilation i lokaler avsedda för vård

Vårdprogrammet rekommenderar att vårdgivare följer konceptet att indela vårdlokaler i hygienklasser enligt rapporten Bygghälsa och Vårdhygien och att vid dimensionering av ventilation ta hänsyn till hygienklass (93). Ett vägledande exempel är att lokaltypen vådrum (hygienklass 2) avsett för 3-4 patienter bör ha ventilation motsvarande minst 6 luftomsättningar per timme. Boverkets obligatoriska krav på ventilationskontroller var tredje år ska följas (94).

Evidens och konsensus avseende ventilation i lokaler avsedda för vård

I Sverige styrs krav på ventilation i vårdlokaler i första hand via Hälso- och sjukvårdslagens skrivningar om att vården ska vara av god kvalitet med en god hygienisk standard (95). Bedömningen av på vilket sätt ventilation ska bidra till god kvalitet och god hygienisk standard är decentraliserad till vårdgivarna. Det saknas normerande funktionskrav på ventilationen för vårdlokaler med perspektivet att förhindra smitta. Det finns däremot konsensus bland vårdgivare om att ställa högre funktionskrav på vårdlokaler än de krav som anvisas för till exempel kontor, bostäder och skolor av Boverket, Folkhälsomyndigheten och Arbetsmiljöverket (96, 97). I praktiken använder vårdgivare funktionskrav på ventilation som har ursprung från den tid då nationella byggnormer på mer detaljerad nivå styrde ventilationskrav inom vården, eller modifieringar av dessa äldre normer (98, 99). Det har under en längre tid diskuterats hur avvägningar mellan myndighetskrav på energihushållning och krav på god hygien ska göras i praktiken, ofta är detta särskilt utmanande inom kommunal vård där gränsdragning mellan bostad och vårdlokal är en bedömningsfråga (100). Det saknas medicinsk evidens inom området.

Rekommendation om ventilation i vårdlokal särskilt avsedd för person med smittsam covid-19

Vårdprogrammets rekommendation är att varje vårdverksamhet ska utvärdera ventilationen i lokaler avsedda för vård av personer med covid-19 eller annan infektion med luftvägsvirus, säkerställa att regelbundna ventilationskontroller genomförs och ta ställning om förbättringar behöver genomföras på kort eller lång sikt. Vårdprogrammet ansluter sig till WHO:s rekommendation om att sträva efter totalt 60 liter luft per sekund och smittsam patient i vårdlokal för personer med covid-19 {Headquarters, 2021 #160}.

Verksamheten rekommenderas göra riskbedömningen i samverkan med ventilations- och vårdhygienisk expertis för ställningstagande till ventilationsåtgärder, till exempel vädring eller fristående luftrenare. Funktionskontroll av ventilationssystemet ska utföras innan en ny lokal tas i bruk och var tredje år enligt Boverkets krav (94).

Evidens och konsensus avseende ventilation i vårdlokal avsedd för person med smittsam covid-19

Det finns konsensus och evidens för att risken för smitta ökar i trånga och dåligt ventilerade lokaler (42). Vilken ventilationsnivå som behövs för att undvika smitta är inte fastställt, men är sannolikt beroende av mängden virus som utsöndras till luften i lokalen, hur länge man exponeras för rumsluften och om och vilket annat skydd mot inhalationssmitta som används. Sannolikt utsöndras en högre mängd virus under den mest smittsamma fasen de första sjukdomsdagarna i samband med hosta, tal, kraftigt andningsarbete och eventuellt i samband med s.k. aerosolgenererande procedurer (AGP). WHO har utifrån modellering och expertkonsensus men utan en gradering av evidensstyrka föreslagit ventilationsnivån minimum 60 liter per sekund och patient för vård av person med smittsam covid-19 och minst 160 liter per sekund vid så kallade aerosolgenererande procedurer {Headquarters, 2021 #160}. WHO bedömer att försök att styra luftflödet från rent till orent för att minska risken för smitta har mindre betydelse jämfört med att öka ventilationen men är önskvärt där det är möjligt, i så fall genom att skapa ett undertryck på vådrummet och/eller använda förrum eller sluss.

Rekommendation om utbrottshantering

Vårdprogrammet rekommenderar att vid utbrott med spridning av luftvägsvirus inom vården inklusive SARS-CoV-2 använda arbetssätt som syftar till att så snabbt som möjligt bryta pågående smittkedjor. Att bryta pågående smittkedjor och förebygga framtida smittspridning ska prioriteras före att kartlägga redan inträffad smittspridning.

Vårdprogrammet rekommenderar att nedanstående åtgärder vidtas och att dialog etableras mellan verksamhetsansvarig chef och lokal eller regional expertis på utbrottshantering.

1. Snabb kartläggning av utbrottets omfattning med symtomscreening bland patienter/brukare
2. Säkerställ att smittförebyggande arbetssätt inklusive användning av skyddsutrustning inklusive kontinuerligt kirurgiskt munskydd är kända och används av vårdpersonalen
3. Säkerställ att isolering och kohortvård används i så stor utsträckning som bedöms möjligt utifrån verksamhetens art
4. Säkerställ att god vård kan fortsätta att bedrivas på vårdenheten och ta hänsyn till de negativa konsekvenser som utbrottshantering kan medföra
5. Besluta i vilken grad diagnostisk testning och upprepad testning av möjligt exponerade ska användas för att hantera utbrottet
6. Besluta om upprepad testning av asymtomatiska personer ska användas för att hantera utbrottet
- 7.

Evidens och konsensus avseende utbrottshantering

Tillgänglig evidens baseras i första hand på studier genomförda inom äldreomsorg och bedöms generellt vara av låg kvalitet (92). Det saknas pålitliga estimat av vilken effekt olika interventioner för utbrottshantering ger. Det finns brett nationellt och internationellt konsensus som stödjer att göra sådana interventioner som kan förebygga fortsatt smittspridning av luftvägsinfektion på vårdenheten {Headquarters, 2021 #151}.

Val av nivå av skyddsåtgärder ska ta hänsyn till både risk och konsekvens

Skyddsåtgärderna för att förhindra spridning och smitta bör vara proportionerliga mot både risken för smitta och konsekvenser av smitta. Under pandemins utveckling har risken för smitta och konsekvenser av smitta blivit mer klarlagd, men också förändrats beroende på virusvariant och vaccinationer. Nya virusvarianter kännetecknas av ökat smittsamhet där en del data talar för ökad risk för smitta via inhalation (59). Immunitet, genom vaccination eller genomgången infektion, minskar istället risken för allvarlig sjukdom, vilket ger en mindre konsekvens av smitta. Dessutom orsakar den variant som är mest aktuell när detta skrivs, omikron, oftare en mild sjukdom(59). En risk och konsekvensanalys som kontinuerligt uppdateras och tar hänsyn till aktuell information är nödvändig för bedömning om vad som är en lämplig nivå på skyddsåtgärder framöver.

Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2

Sammanfattning

Vid akut sjukdom rekommenderas i första hand påvisning av SARS-CoV-2 RNA i prov från övre eller nedre luftvägar.

De metoder för RNA-påvisning som används inom svensk sjukvård har hög känslighet och specificitet.

RNA-positivitet kan kvarstå lång tid (veckor) efter infektionen och innebär inte alltid att individen är smittsam.

Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer.

Analys för påvisning av SARS-CoV-2 IgG används för bedömning av immunologiskt skydd, inför ställningstagande till antiviral behandling vid akut sjukdom samt vid diagnostik av genomgången sjukdom hos ovaccinerade individer.

Hög analytisk specificitet är viktigt i alla typer av tester för SARS-CoV-2.

Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2

Folkhälsomyndigheten har givit regionerna mandat att i samråd med smittskyddsläkare anpassa provtagning med hänsyn till det lokala epidemiologiska läget och regionens infrastruktur (101). För påvisning av aktuell infektion med SARS-CoV-2 rekommenderas i sjukvården PCR-analys av nasofarynxprov eller prov från nedre luftvägar. Näspröv och salivprov har något sämre känslighet och rekommenderas därför inte som enskilda provtagningslokaler (102). Däremot kan nasopharynxprov med fördel kombineras med prov från svalg för högre känslighet inte bara för påvisning av SARS-CoV-2 utan även för andra luftvägsvirus (103).

Provet ska transporteras så snart som möjligt till laboratoriet, företrädesvis i virus- eller universaltransportmedium men i brist på sådana kan även andra transportmedier användas baserat på resultat från lokala valideringar. Vid lång väntan innan transport ska provet förvaras kylt.

Jämförande studier mellan olika provtagningsset och transportmedier har inte påvisat stora skillnader för detektion med PCR (104-106). Alla provtagningsmaterial är dock inte kompatibla med alla metoder för detektion. Varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium måste därför bedöma om ett specifikt provtagningsmaterial är förenligt med de metoder för RNA-extraktion och nukleinsyrapåvisning som man använder sig av. Om virus ska isoleras från provet ska medium utan virusavdödning användas.

Realtids-PCR är den idag bästa metoden för detektion av SARS-CoV-2 som finns tillgänglig. Metoden bygger på amplifiering och detektion av flera genfragment hos viruset. Målsekvenser delas in efter om de är specifika för SARS-CoV-2 eller sarbecovirusgruppen (omfattar även SARS-CoV och vissa fladdermuscoronavirus) (107, 108). Idag finns många olika PCR-metoder och plattformar i bruk på svenska laboratorier, för att möta behov av såväl akuta provsvar som stora provflöden. Eftersom många luftvägsvirus förändras över tid så behöver varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium därför kontinuerligt följa utvecklingen så att använda metoder detekterar aktuella cirkulerande virus.

PCR är både känsligt och specifikt och små mängder virus i provmaterialet kan påvisas. Då det är virusets RNA som detekteras så kan positiv PCR inte alltid likställas med förekomst av viabelt och smittsamt virus. (109, 110). PCR-positivitet kan kvarstå länge, ibland flera månader, efter SARS-CoV-2 infektion (111). Faktorer som symtomduration, provtagningsmaterial och PCR-metod påverkar

också känsligheten i det individuella fallet (108, 112). Med senare varianter av SARS-CoV-2 är reinfektion (113) vanligare även relativt kort tid efter genomgången infektion (114) varför bedömningen om kvarvarande PCR positivitet efter tidigare infektion försvåras.

SARS-CoV-2 finns ofta i hög mängd i övre luftvägar tidigt i infektionsförloppet men virusmängden minskar sedan över tid även hos patienter som försämras i sin sjukdom. Hos dessa patienter kan SARS-CoV-2 inte alltid detekteras i övre luftvägar under den senare delen av sjukdomen och kompletterande prov från nedre luftvägar (sputum, trakealsekret, bronksekret, bronksköljning, BAL) rekommenderas då (108). Feces kan vara ett alternativ för RNA-påvisning om djup luftvägsprovtagning inte är möjlig (115).

Det finns en relation mellan virusnivåer i luftvägarna (uttryckt som Ct-värden) och sjukdomens allvarlighetsgrad och virusets smittsamhet (116, 117). Även personer med milda eller inga upplevda symtom kan ha mycket höga virusnivåer (118). De statistiska associationer som ses mellan virusnivåer (oftast uttryckt som Ct-värde) och kliniskt utfall/smittsamhet är svåra att direkt översätta i klinisk tolkning då det finns stort överlapp mellan de studerade populationerna. Provtagningen på individuell nivå är inte heller standardiserad. Vissa metoder startar räkningen av Ct-värden efter ett visst antal cykler, vilket gör att värden inte direkt kan jämföras mellan olika metoder. Inom varje metod finns dock en relation med virusmängd där höga Ct-värden visar på mindre mängd RNA i det undersökta provmaterialet medan ett lågt värde visar på en hög RNA-nivå. En del PCR-metoder, som används för att ge snabba svar, lämnar enbart ett kvalitativt svar positivt/negativt. Det finns möjlighet att omvandla Ct-värdesgränser till tex svagt/medel/starkt positivt, vilket kan underlätta smittsamsbedömning, lättare urskilja tex svaga kvarvarande RNA-reaktiviteter samt bedöma eventuella reinfektioner. Ct-värden kan övervägas att kommuniceras på prover tagna inom sjukvården men rekommenderas inte i de fall svaret går direkt till patienten. I svar till behandlande läkare bör det finnas en tolkning med i svaret (se förslag på kommentar i tabell 2). God kunskap hos mottagaren om den metod som används och de metodologiska begränsningar som finns med Ct-värdet krävs. Det bör också finnas möjlighet att tolka svaret tillsammans med ansvarig laboratorieläkare.

Tabell 2

Förslag på kommentarer om Ct-värden svaras ut. Ct-värdesgränserna som anges är riktvärden och måste anpassas till de metoder som används på det lokala laboratoriet. Observera att gränserna är förslag och måste anpassas till lokala förhållanden.

Ct-värde	Förslag på kommentar
Ct <20	Hög virusnivå i provet. Detta kan innebära att patientens smittsamhet är hög.
CT 20-30	Medelhög virusnivå i provet.
Ct>30	Låg virusnivå i provet. Detta innebär oftast att smittsamheten är låg*. Låg förekomst av SARS-CoV-2 RNA kan ses som rest flera veckor efter genomgången infektion.

*förutsatt att provet är taget på rätt sätt och inga fel uppstått vid analysen.

Positiv PCR i blod förekommer hos cirka 1/3 av sjukhusvårdade patienter med covid-19 och är associerat till högre risk för allvarlig sjukdom och död (119-122).

Sekvensering

Sekvensering av SARS-CoV-2 används för att identifiera och följa utvecklingen av nya varianter av viruset (123). Sekvensering kan utföras på de flesta plattformar för helgenomsekvensering där det vanligaste protokollet är det sk. ARTIC-protokollet (<https://artic.network/ncov-2019>) som bygger på att nästan hela det virala genomet amplifieras följt av sekvensering. För att ett prov ska kunna sekvenseras krävs vanligen ett Ct-värde <30. Sedan februari 2021 utförs nationell övervakning med huvudmål att kunna identifiera VOCs(124). Dessa kan antingen vara intressanta för att de orsakar mer allvarlig sjukdom, är mer smittsamma eller undviker effekten av vaccin, dvs undviker antikroppssvaret. VOCs definieras av nationella Smittskyddsmyndigheter, WHO och ECDC och beskrivs utifrån deras sk Pangolintyp: <https://virological.org/t/pangolin-web-application-release/482>

Bedömning: För diagnostik av covid-19 rekommenderas i första hand påvisning av SARS-CoV-2 RNA i övre- eller nedre luftvägsprov. Om initial diagnostik utfallit negativt och misstanke kvarstår bör prov från nedre luftvägar (i första hand sputumprov) analyseras hos inneliggande patienter. PCR-positivitet kan kvarstå i månader efter SARS-CoV-2 infektion. PCR påvisar virusets nukleinsyra och kan inte avgöra om det är viabelt och smittsamt. Ct-värdet, som ger en fingervisning om virusmängd i provet, kan rapporteras på prover tagna inom vården och bör, om det rapporteras kommenteras så att mottagaren förstår innebörden av resultatet. Sekvensering utförs för att följa utvecklingen av nya varianter av SARS-CoV-2.

Antigendiagnostik

Antigentesterna för SARS-CoV-2 finns att tillgå dels som så kallad patientnära analys (PNA), som utförs av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal; dels som självtester, där personen både provtar sig och utför analysen själv; och dels som storskalig metod där analysen utförs på ett kliniskt mikrobiologiskt laboratorium. Patientnära tester detekterar förekomst av SARS-CoV-2 nukleokapsidprotein med immunokromatografisk metod (125-127). Flera patientnära tester har en god prestanda när det gäller att påvisa förekomst av SARS-CoV-2 vid höga virusnivåer. Däremot lämpar de sig sämre när virusmängderna kan förväntas vara lägre vilket oftast är fallet efter >5 dagar i sjukdomsförloppet (128). Provtagning från nasofarynx är att föredra, vid provtagning från saliv är sensitiviteten betydligt lägre (129). Antigentester är bäst validerade vid symtomatisk infektion men de tester som har hög specificitet (>99%) kan också övervägas att användas för att påvisa asymtomatiska fall med hög virusnivå. Nyare virusvarianter kan vara svårare att upptäcka med antigen test i ett tidigt skede (130). Testerna kan vid hög prevalens av SARS-CoV-2 i samhället användas inom vården för screening och som kompletterande metod vid utbrotsutredningar.

Flertalet patientnära antigen tester innehåller en subjektiv avläsning som kan påverka resultatet (131). Självtester för påvisning av SARS-CoV-2 antigen bedöms inte ha någon plats i diagnostiken av covid-19 inom sjukvården (132).

Bedömning: Antigentester utförda av utbildad personal kan användas för att detektera fall med hög virusmängd. Detta innebär att de uppvisar bäst prestanda tidigt i sjukdomsförloppet (<5 dagar från symtomdebut) och kan vara ett komplement till PCR-diagnostik för att snabbt påvisa pågående infektion och i samband med smittspårning i högendemisk miljö. Antigentest ersätter dock inte PCR-diagnostik.

Serologisk diagnostik vid covid-19

Antikroppsutveckling vid infektion respektive vaccination

Vid genomgången infektion bildas antikroppar mot flera av virusets delar och kan oftast detekteras inom 7-21 dagar från symtomdebut (133, 134) och kvarstår månader till år. I klinisk diagnostik används analyser för detektion av antikroppar mot nukleosidantigen i virus inre delar (N-antikroppar) och spike-antigen, som sitter på virusets yta (S-antikroppar). Hos en person med genomgången infektion utvecklas vanligen bägge antikroppstyperna. Antikroppar mot N-proteinet verkar sjunka under detektionsnivån snabbare än antikroppar riktade mot S-proteinet (135).

En vaccinerad person utvecklar bara S-antikroppar, då vaccinet bygger på spike-antigen. De antikroppar som bildas efter genomgången infektion alternativt vaccination ger skydd framför allt mot allvarlig infektion och död (136, 137). Detta gäller även mot nyare varianter av viruset (16, 20).

Analyser

Serologiska tester (stora plattformar eller lateral kromatografi, sk snabbtest) behöver vara noggrant validerade och ha hög specificitet. Störst värde har IgG-tester, eftersom IgM inte har samma höga specificitet och IgA inte når lika höga nivåer. Det finns ett flertal tester som ger en kvantitativ detektion av IgG-antikroppar riktade mot S-antigenet (138-141). Det har också utvecklats en WHO-standard som kan användas för att standardisera dessa tester (142). Genom att tillverkarna "ställer" sin test mot denna standard kan metodernas resultat enklare jämföras. Det finns idag ingen definierad nivå av IgG-antikroppar i relation till WHO-standarderna som korrelerar med immunitet.

Användning av antikroppsanalys

Då majoriteten i befolkningen är vaccinerade samt att många var infekterade för en längre tid sedan har värdet av serologiska analyser minskat för att detektera genomgången sjukdom. Dessutom kan en person med höga antikropps nivåer ändå bli smittad med nyare varianter av SARS-CoV-2, även om sjukdomsgraden då är lägre. Det innebär att det blir än viktigare att tydligt motivera provtagningsindikation och tidpunkt för eventuella symtom i remisser till laboratoriet. Det kan fortsatt vara aktuellt med serologisk analys för bedömning av immunologiskt skydd, där ffa avsaknad av antikroppar innebär risk för allvarlig sjukdom, tex inför ställningstagande till monoklonal antikroppsbehandling hos patienter med akut sjukdom, där seronegativitet oftast är en förutsättning för behandling.

Hos en ovaccinerad person kan serologi fortsatt vara av värde som komplement vid typiska symtom med längre symtomduration (>7 dagar) där PCR-analys är negativ.

Bedömning: Analys för påvisning av SARS-CoV-2 IgG används idag framför allt för bedömning av immunologiskt skydd, men kan vara av värde i diagnostik av genomgången sjukdom hos ovaccinerade individer. Antikropps-analys används även inför ställningstagande till antiviral behandling vid akut sjukdom.

Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning

Sammanfattning

Klinisk bild/symtom: Feber, övre luftvägssymtom, huvudvärk, trötthet, förlust av smak/lukt, hosta, dyspné och gastrointestinala symtom (illamående/diarré) kan tala för covid-19. Hos äldre är konfusion ett vanligt symtom.

Riskgrupper för svår sjukdom/död: Hög ålder, manligt kön, kronisk njursvikt, hjärt-kärlsjukdom, dåligt reglerad diabetes, kraftig övervikt, kronisk lungsjukdom, neurologisk sjukdom, immunsuppression samt individer som ej vaccinerats mot covid-19.

Mikrobiologisk diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från övre luftvägsprov rekommenderas för alla patienter med misstänkt covid-19 oavsett allvarlighetsgrad. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. Bakterieodling från luftvägar, urin och blod rekommenderas vid klinisk misstanke om sekundär bakteriell infektion vid vård på sjukhus. Antikroppsbestämning mot spikeproteinet är värdefullt för att identifiera patienter som ej svarat på vaccinering och kan vara till hjälp för att identifiera om en ovaccinerad patient befinner sig i tidig virusreplikativ fas av sjukdomen.

Övrig laboratoriediagnostik: Basal provtagning inkluderande pulsoximetri och arteriell/venös blodgas samt parametrar för blod-, koagulation, inflammation, lever- och njurpåverkan rekommenderas vid behov av sjukhusvård. Fortsatt monitorering under första dygnet baseras på initiala avvikelser men rekommenderas inkludera CRP, neutrofila granulocyter samt lymfocyter. Cycle threshold (Ct-värde) från PCR-analys är omvänt proportionell mot virusmängd i luftvägar och kan användas i den samlade bedömningen vid sjukhusvård.

Radiologisk diagnostik: Radiologiska undersökningar rekommenderas där utfallet påverkar patientens behandling eller vårdnivå. En typisk datortomografibild kan styrka diagnos och andelen involverat lungparenkym ger uppfattning om prognos. CT-pulmonalisangiografi kan samtidigt upptäcka lungembolisering/trombos.

Vårdhygienisk handläggning: Det rekommenderas inte längre att alla vårdflöden ska använda uppdelning i hög risk för covid-19 respektive låg risk för covid-19. Beslut om separerade vårdflöden fattas lokalt efter en riskbedömning som tar hänsyn till totala konsekvenser för vårdens kvalitet och kapacitet. Symptombaserad triagering och/eller riktad testning för luftvägsvirus rekommenderas för verksamheter med stora patientflöden. Rekommendation kvarstår att vårdpersonal använder kontinuerligt munskydd samt använder arbetssätt med fysiskt avstånd när så är möjligt. Tiden till att smittrisen bedöms låg är 7 – 14 dagar efter symptomdebut för den stora majoriteten av slutenvårdade patienter med covid-19.

Klinisk bild

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Konjunktivit, makulopapulösa utslag och parestesier kan också förekomma liksom gastrointestinala symptom i form av illamående och diarré. Vid måttlig sjukdom ses ökande

andningsbesvär och tilltagande dyspné. I detta skede ses ofta radiologiska förändringar (143). Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga vid sjukhusvårdad covid-19 (144)}.

Vid de svåraste formerna uppstår en bilateral interstitiell pneumonit som kan progrediera till ett kritiskt tillstånd med utveckling av respiratorisk svikt. En mindre andel av de svårast sjuka drabbas även av multipel organdysfunktion, där njursvikt är vanligast förekommande. Stela lungor och fibrosutveckling utvecklas ibland men är relativt sällsynt. Behov av sjukhusinläggning till följd av en syrgaskrävande hypoxi uppstår vanligen efter 7–10 dagars symtomduration(145)). Inte sällan är patienter med pneumonit och begynnande respiratorisk svikt relativt opåverkade i vila när de söker vård men får uttalad hypoxi redan vid lättare ansträngning. Gångtest kan vara till hjälp vid identifiering av svår sjukdom.

Det är svårt att ge en säker uppgift avseende andelen smittade som utvecklar svårare sjukdomsform beroende på skillnader i provtagningsfrekvens, förekomst av skyddande immunitet (efter vaccination och genomgången sjukdom) samt virulensegenskaper relaterade till den sjukdomsorsakande virusvarianten. I en större kinesisk studie från 2020 rapporterades att 81 % av fallen hade enbart mild sjukdom med ingen eller lindrig pneumonit, 14 % uppvisade allvarlig sjukdom med dyspné/hypoxi och 5 % hade kritisk sjukdom med respiratorisk svikt, shock eller multiorgansvikt (146) Data från USA under maj 2020 visade en liknande fördelning med 14% sjukhusvårdade, 2% som krävde intensivvård och 5 % som avled (147)). I data från England november 2020-maj 2021 krävde 3,5-4,7% sjukhusvård (148) och i data från Danmark januari-mars 2020 behövde 6,4% sjukhusvård (149). I Sverige mars-december 2020 vårdades 12% av inlagda patienter på IVA (150). Data från 2022 visar att en betydligt lägre andel av de som smittas utvecklar svår sjukdom jämfört med tidigare under pandemin. Detta beror både på den idag dominerande omikronstammens virulensegenskaper som innebär en lägre risk för utveckling av pneumonit och respiratorisk svikt jämfört med deltavarianten, och på vaccineffekter(151). Omikronvarianten har en hög smittsamhet och kan orsaka infektion trots vaccination eller genomgången covid-19 men risken för att utveckla svår sjukdom är generellt sett mycket låg vid genombrottsinfektioner efter upprepade vaccinationer. Patienter med betydande riskfaktorer, framförallt immunsuppression med oförmåga att inducera ett vaccinsvar har däremot fortsatt en förhöjd risk för svår sjukdom eller död. En svensk studie har visat att ovaccinerade utgör den viktigaste riskgruppen för att drabbas av svår covid-19 orsakad av omikron. Bland ovaccinerade var risken högst hos män över 40 år med samtidig komorbiditet och alla personer över 65 år. (152)

Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV-2 en kraftig inflammatorisk reaktion med bland annat CRP-stegring i nivå med bakteriella luftvägsinfektioner (146). Det är dock ovanligt med samtidig bakteriell infektion när patienterna söker sjukhusvård och därför sällan motiverat att inleda antibiotikabehandling förutsatt att patienten är cirkulatoriskt stabil (153). Vid de svåraste formerna av covid-19 är däremot trombosor i både venös- som arteriell cirkulation en relativt vanlig komplikation (154, 155). I dagsläget är vaccination den viktigaste förebyggande behandlingen mot svår covid-19. Vid konstaterad sjukdom kan det vara aktuellt att behandla med antivirala, immunmodulerande och trombosförebyggande läkemedel, beroende på i vilken del av sjukdomsförloppet som patienten befinner sig. I tidig sjukdomsfas då virusreplikationen är aktiv kan virushämmande medel ges i syfte att förhindra progress till svår/svårare sjukdom. När sjukdomen etablerat sig i lungvävnaden och virusreplikationen avtagit syftar behandling till att dämpa ett sekundärt hyperinflammatorisk påslag, förebygga trombosutveckling samt att stödja svikt av organfunktioner. Hos svårt sjuka patienter med covid-19 krävs ofta mycket långa vårdtider på IVA och även lång eftervård på sjukhus. Dessa patienter kan ha ett omfattande behov av efterföljande rehabiliteringsinsatser.

Definitioner:

CDCs klassificering av allvarlighetsgrad: (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>).

Asymtomatisk covid-19: Verifierad akut infektion utan symtom.

Mild covid-19: Lindrig infektion utan allmänpåverkan eller syrgasbehov.

Måttlig covid-19: Infektion med måttlig allmänpåverkan och mild pneumonit utan syrgasbehov i vila.

Svår covid-19: Infektion med uttalad allmänpåverkan och/eller syrgasbehov eller >50% utbredning av lunginfiltrat. Kräver sjukhusvård.

Kritisk covid-19: Infektion med svår respiratorisk svikt, cirkulatorisk chock alternativt multiorgansvikt. Kräver intensivvård.

Även WHO har en indelning som i stort sett motsvarar CDC:s indelning {Organization, 2021 #326}.

Värdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död. Risken ökar med stigande ålder och är mer än dubblad för åldersintervallet 60-69 år när man jämför med intervallet 50-59 år. Enligt en studie från Storbritannien, som baseras på registerdata från ett stort antal primärvårdspatienter, identifierades efter justering för ålder och kön, följande underliggande diagnoser medföra högst risk för covid-relaterad död (fallande ordning); organtransplantation, njursvikt (GFR<30), neurologisk sjukdom, hematologisk malignitet diagnostiserad inom 1 år, övrig immunosuppression, kraftig övervikt (BMI>40) och dåligt reglerad diabetes. (156) Andra viktiga riskfaktorer är; ej genomgången covidvaccination, graviditet efter vecka 20, manligt kön, intellektuell funktionsnedsättning, hjärt-kärlsjukdom och cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad behandling. Risken för ett svårare förlopp eller dödlig utgång ökar vid förekomst av flera riskfaktorer (157). På CDCs hemsida finns detaljerad information om riskfaktorer för att utveckla svår covid-19. Länk till CDC: [Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/media/releases/2020/s0515-covid-19-risk-factors.html)

Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt

SARS-CoV-2 infekterar humana celler via ACE-2-receptorn och orsakar pyroptos, inflammatorisk nekrotisk celldöd, under sin replikation (158, 159). I lungan infekteras framförallt de alveolära typ II-cellerna (pneumocyter). En hög virusmängd vid sjukhusinläggning samt dysreglerad inflammationsreaktion är associerad med utveckling av svår och kritisk sjukdomsbild (160, 161). En dysreglerad inflammation med kraftig proinflammation och omgivande celldöd uppstår när det antivirala interferonsvaret är otillräckligt eller fördröjt och misslyckas med att begränsa virusinfektionen. De svåraste fallen har ofta höga nivåer av IL-6, CRP, neutrofila granulocyter och laktatdehydrogenas (LD) i blodet. Det felreglerade interferonsvaret kan både orsakas av att viruskodande proteiner dämpar interferonstimulerande gener (ISG) och i sällsynta fall av autoantikroppar mot typ 1-interferon (162, 163) (133, 164). Immunreaktionen sker i huvudsak i den lokala miljön kring de infekterade cellerna men vid en utbredd och kraftig inflammation i lungan kan endotelcellerna i kapillärnätet som omsluter alveolerna aktiveras och en intravaskulär inflammation med ökad kärlpermeabilitet och trombosbenägenhet uppstå (165). Utträde av vätska, hyaluronsyra och aktiverade immunceller till det interstitiella interalveolära rummet i lungvävnaden orsakar ett

diffusionshinder för syrgasutbytet. Hos de svårast sjuka med utbredd mikrotrombotisering uppstår en svårbehandlad hypoxi till följd av diffus alveolär skada och mismatch mellan ventilation och perfusion, med samtidig förekomst av shuntning och ökad dead-space ventilation.

Multisystemiskt inflammatoriskt syndrom

Covid-19 ger i de allra flesta fall en mild infektion med lindrigt förlopp hos barn och unga vuxna. I enstaka fall kan dock ett livshotande hyperinflammatoriskt tillstånd med organsvikt i multipla organ utvecklas i efterförloppet, ca 2-6 veckor efter den akuta infektionen. Detta tillstånd beskrevs först hos barn och kallas multisystemiskt inflammatoriskt syndrom eller Multi Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Det har även beskrivits hos unga vuxna och kallas då Multi Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). Hyperinflammationen skiljer sig från den dysreglerade inflammation som ses vid akut covid-19 och antas vara kopplad till bred autoantikroppsreaktivitet mot endotel och epitel (166). Den kliniska bilden vid MIS-C varierar men påminner om septisk chock och Kawasakis sjukdom. Typiska symtom vid MIS-C är hög feber >3 dygn, hudutslag, diarré, konjunktival rodnad samt myokardpåverkan med cirkulationssvikt. CDC har publicerat diagnostiska kriterier för MIS-A som till stor del påminner om de diagnostiska kriterierna för MIS-C. Förutom hög feber, påverkat allmäntillstånd, myokardpåverkan, hudutslag och koagulationspåverkan beskrivs vid MIS-A ofta avsaknad av radiologisk pneumonitbild såsom vid primär covid-19-infektion men detta ingår ej i de diagnostiska kriterierna (167, 168). Behandling av hyperinflammationen består av immunglobulin, steroider och IL-1 hämmare. Vid misstanke om dessa tillstånd krävs snabb handläggning och den bör ske i samråd med läkare som har expertkunskap inom området, i första hand rekommenderas kontakt med barnreumatolog med erfarenhet av behandlingen.

Diagnostiska kriterier för MIS-C enligt WHO:

Individ 0–19 år med feber ≥ 3 dagar

Och minst två av följande:

1. Utslag eller bilateral icke-purulent konjunktivit eller mukokutan inflammation (mun, händer, fötter)
2. Hypotension eller chock
3. Tecken på myokardpåverkan, perikardit, klaff- eller koronarkärlspåverkan
4. Koagulationspåverkan
5. Akuta gastrointestinala problem (diarre, kräkningar, buksmärta)

Och förhöjda inflammationsprover, såsom CRP och SR, ingen annan mikrobiell orsak till inflammationen och genomgången covid-19 (positiv PCR eller serologi) eller nära kontakt med person med covid-19.

Diagnostiska kriterier för MIS-A enligt CDC:

Vuxen patient som sjukhusvårdats ≥ 24 h eller avlidit inom första dygnet och som uppfyller följande kliniska och laboratoriemässiga kriterier;

Kliniska kriterier

Feber ≥ 38.0 C i mer än 24 h före sjukhusinläggning eller inom de första tre dagarna av ineliggande vård samt minst 3 av följande kriterier inom samma tidsram. Ett primärt kliniskt kriterium dvs allvarlig hjärtpåverkan eller hudutslag med icke-purulent konjunktivit måste vara uppfyllt.

A. Primära kliniska kriterier

1. Allvarlig hjärtpåverkan (*Inkluderar myokardit, perikardit, koronarkärlsdilatation/aneurysm, eller nydebuterad höger- eller vänsterkammar dysfunktion (LVEF<50%), 2:a/3:e gradens A-V block, eller ventrikulär takykardi. (Hjärtstillestånd uppfyller ej detta kriterium)*)
2. Hudrodnad OCH icke-purulent konjunktivit

B. Sekundära kliniska kriterier

1. Nyttillkommen neurologisk påverkan (*Inkluderar encefalopati hos patient utan tidigare kognitiv nedsättning, krampanfall, meningeal retning, perifer neuropati inklusive Guillain-Barré syndrom.*)
2. Chock eller hypotoni som ej beror på sekundär orsak exempelvis sedativa läkemedel eller dialys
3. Buksmärtor, kräkning eller diarré
4. Trombocytopeni (tpk<150)

Laboratoriemässiga kriterier

- A. Förhöjda nivåer av minst två av följande; CRP, ferritin, IL-6, SR, prokalcitonin
- B. Positivt SARS-CoV-2 test under sjukdomsperioden via PCR, serologi eller antigen test.

Andra tillstånd med liknande bild men annan behandling ska ha uteslutits eller ha en lägre misstankegrad än MIS-A. Exempel på tillstånd med liknande bild kan vara sepsis eller CNS-infektion, allergisk reaktion samt försämring av kroniska tillstånd.

Långvariga symtom vid covid-19

Ett flertal studier har beskrivit långvariga symptom efter akut covid-19-infektion (169-171). Nomenklaturen för att beskriva långvariga symptom efter covid-19 är fortfarande ett rörligt område och benämns omväxlande i olika sammanhang som postcovid, långtids-covid, post-akut covid sequelae (PASC) och postakut covid-19-syndrom. WHO publicerade i oktober 2021 en konsensusdefinition för postcovid som ett tillstånd uppträdande efter misstänkt eller påvisad SARS-CoV-2-infektion, vanligtvis inom 3 månader efter covid-19 och med symptom som varar minst 2 månader {Organization, 2021 #54}. Tillståndet, som inte är något tydligt enhetligt syndrom, innefattar flera olika slags symptom som varierar från väldigt lindriga kvarstående besvär till kraftiga symptom med påverkan på livskvalitet (172). En överlappning föreligger till viss del med tillstånd som i vissa fall är ett resultat av en långvarig intensivvård. Efter svår eller kritisk sjukdom av olika genes är det välkänt att kvarstående besvär med kognitiv påverkan, dyspné, PTSD, sömnrubbingar och fysiska besvär ofta följer tiden efter sjukhusvård (169) och rehabiliteringsinsatser är viktiga för denna patientgrupp oavsett utlösande sjukdomstillstånd. Det är oklart om individer som haft covid-19 har fler eller andra besvär än patienter som haft liknande sjukdomstillstånd av annan genes. Kvarstående lungfunktionspåverkan efter covid-19 är relaterad till den akuta sjukdomens svårighetsgrad (173). De vanligaste långvariga symptomen är huvudsakligen relaterade till smak- och luktstörningar, enligt en svensk kohortstudie där sjukhuspersonal med och utan genomgången covid-19 följdes under 8 månader. Denna studie visade att besvären påverkade livskvaliteten och att andningsbesvär och trötthet förekom i något högre utsträckning hos de som genomgått mild covid-19 (174). Kvinnor är överrepresenterade vad gäller dessa följd effekter. I en stor populationsbaserad kohortstudie från Danmark där 8983 personer med icke sjukhusvårdad akut covid-19 jämfördes med 80 894 matchade

kontrollpatienter visades att risken för svåra postcovid komplikationer upp till 180 dagar efter akut diagnos var låg. Patienter med genomgången covid hade ökad förekomst av venös tromboembolism och symtomdiagnos dyspné samt hade en signifikant högre förskrivning av bronkdilaterare. Utifrån efterföljande läkemedelsförskrivning och diagnossättning sågs dock inte någon signifikant ökad förekomst av psykiatrisk sjukdom, kvarstående trötthet eller kognitiva besvär i gruppen som hade haft mild covid-19(175)). I en stor amerikansk registerstudie (176) identifierades mellan mars-juni 2020 mer än 70 000 matchade par med respektive utan genomgången covid-19 varav ca 40% hade befunnit sig i slutenvård och 30% av dem hade även vårdats inom intensivvård. Utfallet i studien var ICD-kodade diagnoser och man noterade en tydlig trend med avtagande skillnad över tid mellan patienter som haft covid-19 jämfört matchade kontroller. Studien bygger inte på specifik symptomrapportering eller riktade undersökningar, men relation till diagnosregistreringar kan förväntas föreligga och man såg efter 4 månader inga signifikanta skillnader för de matchade paren i slutenvård och endast signifikanta skillnader för diagnoser såsom lungemboli och neurokognitiva sjukdomar bland paren i öppenvård. I en stor brittisk studie app-baserad studie med 1,2 miljoner deltagande individer mellan december 2020 och juli 2021 där 6030 respektive 2370 individer testade positivt för SARS-CoV-2 efter en första respektive andra vaccindos, sågs efter två vaccindoser en halvering av symptom som varade >28 dagar. (177)Det har framförts hypoteser om ökad predilektion vid vissa antikroppsmönster (178) och nyligen har det påvisats att förändrade immunologiska signalmönster kvarstår 8 månader efter akut infektion (179). Socialstyrelsen har publicerat beslutsstöd för patienter med långvariga symtom efter covid-19 infektion (180, 181). Det är oklart om olika virusvarianter av SARS-CoV-2 innebär olika risk för postcovid.

Radiologisk diagnostik

Rekommendationer för radiologisk undersökning vid covid-19 finns på hemsidan för [Svensk förening för Medicinsk Radiologi](#) (182).

Radiologisk undersökning med datortomografi (CT) av lungor kan både stödja diagnos och ge prognostisk information vid behov av sjukhusvård vid covid-19.

CT thorax visar ofta en typisk bild för covid-19, har ett högre positivt prediktivt värde än slätröntgen av lungorna och är därför att föredra. De typiska fynden tidigt i förloppet är bilaterala, perifera ground-glassförändringar med varierande utbredning och grad av konsolidering (183). CT-fynden har ett temporalt förlopp där graden av konsoliderade infiltrat ökar med symtomdurationen(183) (184). När CT utförs väldigt tidigt under sjukdomsförloppet (<2 dagar) ses lungförändringar endast hos ca hälften av de undersökta (185). CT utförd vid tidpunkt för sjukhusinläggning har visats vara prognostisk då CT-fynden graderas enligt en standardiserad skala som mäter andelen drabbat lungparenkym och graden av konsolidering(186, 187). Patienter med stort parenkymengagemang har högre risk för längre vårdtid, inläggning på IVA och risk för att dö (186, 188, 189).

För att identifiera tromboembolism via radiologi krävs specificerad frågeställning om detta i remissen. Det bör även anges på remiss till radiologisk undersökning att misstanke om covid-19 eller bekräftad covid-19 föreligger.

Bedömning/rekommendation: Radiologisk undersökning med CT-lungor rekommenderas framför slätröntgen vid handläggning av covid-19 inom slutenvården. CT-lungor rekommenderas hos påverkade patienter vid sjukhusinläggning, men är inte alltid nödvändig vid typisk klinisk bild. En typisk datortomografibild kan styrka diagnos och gradering av lungengagemang via en standardiserad visuell skala som ger prognostisk information, ffa hos patienter <70 år. CT-pulmonalisangiografi kan upptäcka samtidigt förekommande lungembolism.

Laboratoriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård

Covid-19 kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar {Henry, 2020 #24}{Lippi, 2020 #25}. Vid svårare sjukdom hos patient med bekräftad eller misstänkt covid-19 kan följande laboratorieparametrar vara av värde beroende på aktuella symtom:

- Arteriell/venös blodgas
- Hemoglobin, leukocyter, neutrofila granulocyter, lymfocyter, trombocyter
- Albumin, natrium, kalium, LD, ALAT, ALP, bilirubin
- PK (INR), D-dimer
- CRP, ferritin, interleukin-6 (IL-6), prokalcitonin
- Troponin T/I, NT-proBNP/BNP
- Kreatinin
- SARS-CoV-2-antikroppar (mot S-antigen)

Ytterligare provtagning kan vara indicerad vid behov.

Vid måttlig/svår infektion ses typiskt en stegring av inflammationsparametrar (CRP, ferritin, IL-6) med samtidig lymfopeni. Däremot ses vanligtvis normala nivåer av prokalcitonin, där förhöjning istället kan indikera bakteriell superinfektion.{Atallah, 2022 #26}

Kvarstående lymfopeni i kombination med inflammationsreaktion med höga, alternativt stigande, nivåer av leukocyter (framförallt neutrofila granulocyter), CRP, ferritin, IL-6 och D-dimer har associerats med en sämre prognos liksom förhöjd NLR (kvoten mellan neutrofiler och lymfocyter) har visat sig vara vid inläggning (190, 191). Laboratorieavvikelser talande för associerad organsvikt, exempelvis akut kreatininstegring eller stegrade hjärtskademarkörer är också associerade med sämre prognos. Hos svårt sjuka patienter kan det därför vara av prognostiskt värde att följa CRP, D-dimer, LD och lymfocyter.

Måttligt stegrade värden av D-dimer och Troponin, där till skillnad från myokardinfarkt $TNT > TNI$, kan förekomma utan att det föreligger lungemboli respektive hjärtpåverkan(192).

Vid bedömning av covid-19 inom slutenvården kan cycle threshold (Ct-värdet) från PCR-analysen tillföra information till den samlade bedömningen, eftersom Ct-värdet är omvänt proportionellt mot mängden virus i provet (25). Ct-värdet kan vara falskt högt vid felaktig provtagningsteknik och varierar till viss del mellan olika PCR-metoder. En klinisk studie med ca 3000 patienter som använt Ct-värdet från NPH-prov vid sjukhusinläggning, analyserad med olika PCR-system, har dock visat att Ct-värdet korrelerar till sjukhusmortalitet (161). **Bedömning/rekommendation:** Initialt rekommenderas vid måttlig/svår sjukdom blodprovstagning inkluderande arteriell/venös blodgas, hemoglobin, leukocyter med differentialräkning, trombocyter, D-dimer, CRP, ferritin, natrium, kalium, albumin, kreatinin, ALAT, ALP och bilirubin. Fortsatt monitorering baseras på initiala avvikelser och rekommenderas inkludera CRP, neutrofila granulocyter samt lymfocyter. Ct-värdet från PCR-analys för virusdiagnostik kan vara av värde vid handläggning av patienter med covid-19 inom slutenvården. Snabbt analyserat prov för antikroppar mot S-antigenet kan vara av värde för patienter som kan komma ifråga för antiviral behandling tidigt i sjukdomsförloppet.

Behandling

Sammanfattning Läkemedelsbehandling av akut covid-19

MILD COVID-19 (ingen hypoxi, behöver ej syrgas)

A) Patient utan riskfaktor för att utveckla svår sjukdom: Ingen specifik läkemedelsbehandling rekommenderas.

B) Patient utan känd immunsuppression men med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, ex patient med hög ålder eller med multipla riskfaktorer:

Vid symtomduration <5-7 dagar (virusreplikativ fas) kan något av följande virushämmande läkemedel ges om de finns tillgängliga.

1. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel. eller,
2. Inf. Remdesivir (Veklury) 3 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 2 dagar) eller,
3. T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).

C) Patient med riskfaktor för att utveckla svår sjukdom pga betydande immunsuppression (Organtransplanterad alt B-cellsplåverkan av ex CVID, KLL eller Rituximab behandling innebärande oförmåga att generera ett adekvat vaccinationssvar)

1. Monoklonala antikroppar:
Omikron BA.1: Inf. sotrovimab (Xevudy) 500 mg engångsinfusion
Omikron BA.2: Im. inj tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) 300/300 mg.
Okänd virusvariant: Im. inj tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) 300/300 mg
2. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel., eller
3. Inf. Remdesivir (Veklury) 3-5 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen), eller
4. T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).

SVÅR COVID-19 (hypoxi, syrgaskrävande)

A) Trombosprofylax Vid mild/måttlig hypoxi rekommenderas sedvanlig dos, i första hand i form av lågmolekylärt heparin (LMWH) subcutant – t ex dalteparin 5000 IEx1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IEx1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex trc<50x109/L). Pat med mild/måttlig hypoxi som står på NOAK kan fortsätta med detta istället för behandling med LMWH.

B) Patient som befinner sig i virusreplikativ fas (inom 7 dagar från symtomdebut ,lågt Ct-värde)

1. Monoklonala antikroppar, se ovan C1. OBS! endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar.
2. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel eller,
3. Inf. Remdesivir (Veklury) 5 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 4 dagar) eller,
4. T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).

C) Patient i inflammationsfas, dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, neutrofil/lymfocytkvot). (oftast >7 dagar sedan symtomdebut

1. T. eller iv Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar (alt betametason 6 mg 1x1)

D) Patient i inflammationsfas, dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex utbredda lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, Neutrofil/lymfocytkvot) **samt tecken på utveckling av svår respiratorisk svikt**, dvs betydande eller snabbt stigande syrgasbehov för att upprätthålla saturationsmål.

1. Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar (alt betametason 6 mg 1x1) SAMT överväg tillägg av: Tocilizumab (8 mg/kg; upp till 800 mg) som engångsdos, eller JAK-hämmaren baricitinib (4 mg x 1 upp till 14 dagar)

Andningsstöd och syrgasbehandling

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid saturationsnivå <93 %. Målsaturation är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Denna målsaturation gäller i frånvaro av pågående ischemi. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimma, olika typer av mask, höglödesgrimma (HFNC) eller med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling. Syrgasbehandling med HFNC är ett effektivt ventilationsstöd som tolereras väl av patienten. Gasblandningen ges med höga flöden vilket skapar en PEEP-effekt och den aktiva befuktningen främjar ciliefunktion och sekretmobilisering (190). HFNC har vid tidigt insatt behandling (<6h) av måttlig till svår respiratorisk svikt på grund av covid-19 visats innebära lägre risk för intubation och kortare tid till klinisk återhämtning jämfört med konventionell syrgasbehandling (193). Måttlig respiratorisk svikt definierades i studien som ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) vilket motsvarar ungefär 3L syrgas/min för att upprätthålla minst 92% SaO_2 . En RCT som jämfört HFNC och NIV vid intensivvårdad covid-19 visade inga signifikanta skillnader avseende det primära utfallsmåttet dagar utan andningsstöd under 28 dagar. HFNO rekommenderas framför NIV då det är vältolererat och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid måttlig till svår hypoxisk respiratorisk svikt.

Patienter med syrgasbehandling skall regelbundet kontrolleras avseende perifer saturation SaO_2 och andningsfrekvens. När patienter med hypoxisk svikt behandlas med höga syrgasnivåer >50% FiO_2 utanför intensivvården är det nödvändigt med täta kontroller av perifer saturation alternativt kontinuerlig övervakning eftersom vissa personer försämras mycket snabbt. Kontroll av arteriell blodgas bör ske enligt lokala riktlinjer.

Strikta saturationsmål för patienter i konvalescensfas och vid ansträngning är svåra att definiera då O_2 -saturation endast är en parameter som måste ingå i en samlad bedömning men det är rimligt att lägre saturationsnivåer (88–92 %) hos tidigare hjärt-/lungfriska tillfälligt kan tillåtas vid ansträngning och mobilisering i konvalescensfas.

Bedömning/rekommendation: Syrgasbehandling ska styras efter målsaturationsnivåer. För lungfriska gäller intervallet SaO_2 92–96 %. Lägre värden (SaO_2 88–92 %) accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention.

På akutmottagningen inleds vanligen konventionell syrgasbehandling via näsgrimma eller mask. Vid kvarstående eller stort syrgasbehov rekommenderas övergång till syrgasbehandling via HFNC om detta finns tillgängligt på vårdavdelning. Vid samtidig koldioxidretention kan NIV övervägas.

Fysioterapi och positionering vid svår covid-19

Fysioterapeutiska insatser såsom råd om andningsövningar, tidig mobilisering och frekventa lägesändringar inklusive sittande/halvsittande och sidolägen är viktiga för optimering av patienternas andningsarbete (och lungornas ventilation) i det akuta skedet av covid-19-inducerad pneumoni (194, 195). Även vid måttligt syrgasbehov är det av värde med lägesändringar och mobilisering. Patienten kan med fördel i perioder positioneras till bukläge även när man använder HFNC, dvs ett respiratorbehov behöver nödvändigtvis inte föreligga (196) (197). Andningshjälpmedel som PEP-flöjt/System-22 är användbara, framförallt efter det mest akuta skedet.

Antibiotika

Till skillnad från vid till exempel influensa har tidiga bakteriella sekundärinfektioner visat sig vara ovanliga vid covid-19 medan användningen av antibiotika varit omfattande {Rawson, 2020 #23}. En metaanalys av sammanlagt 6716 patienter i USA, Europa och Kina visade på <4% samtidig bakteriell co-infektion vid inläggning på sjukhus.{Westblade, 2021 #27}

Bredspektrumantibiotika övervägs till svårt sjuka patienter om samtidig bakteriell infektion misstänks. Förstahandsvalet är i dessa fall Cefotaxim. Vid negativa odlingar kan ofta antibiotika sättas ut även vid höga CRP-nivåer. CRP stiger i många fall kraftigt vid covid-19 pneumonit och högt CRP är ensamt ingen indikation för antibiotika. På samma sätt som vid andra tillstånd finns ökad risk för nosokomiala infektioner vid långvarig IVA-vård. Risken för sekundära infektioner kan öka vid behandling med kortison och annan immunsuppressiv behandling.

Bedömning/rekommendation: Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt men bredspektrumantibiotika kan övervägas vid svår infektion där det inte går att utesluta samtidig bakteriell infektion.

Antikoagulation

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism (154, 155). Trombosprofylax, huvudsakligen med lågmolekylärt heparin, ger en mortalitetsreduktion vid allvarlig sjukdom (143, 198). Det är viktigt att beakta blödningsrisker – i en retrospektiv genomgång av 92 IVA-vårdade patienter konstaterades hos 40% förekomst av tromboembolism, men även hos 21% förekomst av blödning som kopplades till högre dos av antikoagulation (199).

I december 2020 avbröts antikoagulationsdelen i tre samverkande större randomiserade studier (REMAP-CAP, ACTIV-4 och ATTAC), med fulldos heparin i förtid pga utebliven effekt hos kritiskt sjuka covid-19 patienter. Den gemensamma analysen har pekat på att initialt given terapeutisk dos antikoagulation hos akut men icke kritiskt sjuka patienter minskar kommande behov av organsupport inklusive mekanisk ventilation {Lawler, 2021 #16}. Däremot sågs ingen mortalitetsvinst eller tidsreduktion av mekanisk organsupport hos redan kritiskt sjuka patienter med organsupport {Goligher, 2021 #15}. I en randomiserad studie från Brasilien (ACTION) randomiserades 311 patienter till terapeutisk behandling med Rivaraxoban eller enoxaparin och 304 patienter till profylaktisk behandling med enoxaparin. Terapeutisk dos förbättrade inte kliniska utfall men ökade blödningskomplikationer observerades hos 8% jämfört med 2% i profylaxdosgruppen {Lopes, 2021 #19}.

En större metaanalys av sju randomiserade studier (som inkluderar ovan nämnda studier) innefattande 5154 patienter med en medianuppföljningstid på 33 dagar, konkluderar att standarddos av profylax rekommenderas i alla sjukhusvårdade patientgrupper då mortalitet inte reduceras av högre dosering medan däremot risk för blödningskomplikationer ökar {Ortega-Paz, 2021 #17}.

Vid syrgaskrävande sjukdom med mild/måttlig/kraftig inflammation i luftvägar rekommenderas sedvanlig dos av trombosprofylax, i första hand i form av lågmolekylärt heparin (LMWH) subcutant, tex dalteparin 5000 IE x1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IE x1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex $\text{trc} < 50 \times 10^9/\text{L}$). Vid misstanke om eller verifierad trombos i lungkärnen väljs behandlingsdos.

Vid pågående behandling med icke-vitamin-K-beroende orala antikoagulantia (DOAK/NOAK)-preparat kan patienter med mild/måttlig sjukdom kvarstå på denna eller byta till LMWH. Vid svårare sjukdom med ökad inflammation går man vanligtvis över till LMWH då randomiserade studier för trombosprofylax hos kritiskt sjuka patienter enbart föreligger för heparinpreparat (200). De patienter som redan står på lågdos ASA bedömer de flesta riktlinjer att det är rimligt att fortsätta med det även med samtidig trombosprofylax för covid-19. Inom ramen för RECOVERY-studien randomiserades 7351 patienter till tillägg av 150 mg ASA jämfört med 7541 patienter som erhöll enbart standardbehandling, vilket innefattade bl a steroider i 90 % och någon form av antikoagulationsbehandling i 94% av fallen. Ingen skillnad observerades i mortalitet eller progress till mekanisk ventilation. Däremot var medianvårdtiden förkortad med ett dygn och 1% ökning av

patienter som skrevs ut levande efter 28 dagar. Tromboemboliska händelser och blödningskomplikationer ökade med enbart 0,6% i båda grupperna (201).

Det finns inte säker kunskap om optimal duration av trombosprofylax. I en studie följdes 4906 patienter, i medeltal 92 dagar, efter utskrivning efter inläggande vård. 13% erhöll profylax efter utskrivning vilket reducerade risk för komposit outcome av tromboemboliska komplikationer och död med 46%, men duration av profylaxen angavs inte i artikeln (202). I en brasiliansk studie randomiserades 320 patienter till förlängd profylax med rivaroxaban i 35 dagar eller placebo vid utskrivning från sjukhus, där man såg en relativ riskminskning på 33% av tromboembolisk komplikation (från 9% till 3%)(203). Svenska regionala riktlinjer rekommenderar i regel 10-14 dagars behandling efter syrgasfrihet eller hemgång från sjukhus vid milda/måttliga symptom och ca 4 veckor vid svårare sjukdom (vanligtvis IVA/mekanisk ventilation). Förlängd trombosprofylax efter hemgång från sjukhus har givits i form av lågmolekylärt heparin eller orala antikoagulantia (vanligtvis rivaroxaban 10 mg x1 eller apixaban 2,5 mg x 2).

Riktlinjer finns på hemsida för Svenska sällskapet för trombos och hemostas (204) . Uppdatering sker fortlöpande.

Bedömning/rekommendation: Sjukhusvårdade patienter med covid-19 bör erhålla trombosprofylax, med beaktande av blödningsrisker och andra kontraindikationer. Trombosprofylax kan även övervägas hos icke sjukhusvårdade patienter. Förhöjd profylaxdos rekommenderas ej. Behandlingsdos rekommenderas vid misstänkt eller påvisad trombos. Förlängd profylax rekommenderas 10-14 dagar vid mild/måttlig sjukdom och 30 dagar vid svår sjukdom förutsatt att kontraindikationer saknas.

Antiviral terapi

Veklury (remdesivir)

Remdesivir är en nukleotidanalogue med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus (205) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (206).

Två större randomiserade studier av behandling med remdesivir vs placebo har publicerats. I "Adaptive COVID-19 Treatment Trial" (ACTT-1) randomiserades totalt 1 062 patienter till remdesivir eller placebo och patienter som fick remdesivir förbättrades kliniskt efter i median 10 dagar jämfört med 15 dagar i placeboarmen ($p < 0,001$). Studien visade också en icke-signifikant trend mot lägre 15-dagars-mortalitet (6,7 % för remdesivir vs 11,9 % för placebo) och 29-dagarsmortalitet (11,4 % vs 15,2 %). Effekten var särskilt tydlig för patienter med syrgasbehov där också mortaliteten var signifikant lägre i remdesivirarmen än i placeboarmen medan ingen signifikant skillnad mellan armarna kunde visas för patienter med högflödessyrgas eller respiratorbehandling (207) (208). Inga virologiska data från studien har ännu offentliggjorts. I WHO:s Solidarity Trial randomiserades totalt 2 743 patienter till remdesivir och 2 708 kontroller fick endast lokal "standard of care". Studien som huvudsakligen genomfördes i medelinkomstländer var ej blindad och inkluderade också flera andra behandlingsalternativ . Den kliniska karaktäriseringen och uppföljningen av patienterna var begränsad. Ingen signifikant skillnad i 28-dagarsmortalitet kunde påvisas. I den grupp som hade syrgasbehandling vid inklusion (låg- eller högflöde) men inte respiratorbehandling ($n = 3\,639$) var mortaliteten 12,2 % i remdesivirarmen jämfört med 13,8 % i kontrollarmen (RR 0,85 [0,66–1,09]). Klinisk förbättring och tid på sjukhus analyserades inte (209)) . I DisCoVeRy-studien randomiserades 857 patienter till remdesivir + SOC vs enbart SOC. Även denna studie var oblandad och inkluderade

andra behandlingsalternativ. Ingen skillnad sågs avseende symptomduration eller 28-dagarsmortalitet i någon av grupperna. Det sågs inte heller någon skillnad i virusnivåer(210) . En mindre randomiserad studie på patienter med allvarlig covid-19 från Kina (211) fick avbrytas i förtid p.g.a. svårigheter att rekrytera patienter (n=237 varav 158 fick remdesivir). Ingen signifikant skillnad i tid till klinisk förbättring (primär endpoint) kunde påvisas mellan remdesivir och placebo i denna studie men en icke-signifikant trend till snabbare förbättring sågs om remdesivir givits inom 10 dagar efter sjukdomsdebut. Ingen skillnad kunde påvisas mellan armarna avseende virusnedgång i övre- eller nedre luftvägar. I en metaanalys av dessa tre, och ytterligare en studie (212), som tillsammans innefattande totalt 7600 patienter, sågs ingen skillnad i rapporterad 28-dagarsmortalitet (RR 0,91 [0,79–1,05](209). Inte heller i en randomiserad studie från Kanada sågs någon signifikant effekt på mortalitet av remdesivir givet i median 8 dagar efter insjuknande (n=634) i jämförelse med standard of care (n=647) (213). Däremot sågs ett minskat behov av respiratorbehandling hos de som fått behandling med remdesivir (8,0 vs 15%, RR 0,53)

Baserat på ovan nämnda metaanalys avråder WHO från behandling med remdesivir hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 oaktad svårighetsgrad (214). Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) och Läkemedelsverket bedömer att positiv nytta/risk-balans finns för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 år med pneumonit och som kräver extra syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart)(215) . Data är ännu bristfällig avseende effekt hos immunsupprimerade patienter men då dessa kan ha förlängd tid med virusreplikation är det möjligt att remdesivir kan ha effekt även senare i förloppet vilket stöds av fallrapporter (216, 217).

Remdesivir ges som intravenös infusion (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen). I Gilead-studien GS-US-5773 jämfördes behandlingens längd och 5 dagars behandling visade sig vara likvärdig med 10 dagars behandling hos patienter utan respiratorbehov men 10 dagars behandling bedömdes eventuellt vara av värde för patienter som försämras och läggs i respirator (205,212).

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad studie gavs remdesivir i tre dagar till icke sjukhusvårdade patienter med hög risk att insjukna i svår covid-19 och med max 7 dagars sjukdomsduration. Patienter som fick remdesivir hade 87% lägre risk för sjukhusinläggning eller död (2/279 vs 15/283, p=0,008)(218)

Bedömning/rekommendation: Remdesivir bör ges tidigt i sjukdomsförloppet men intravenös administration gör det svårt att använda utanför sjukhus.

Remdesivir kan övervägas tidigt i förloppet (≤ 7 dagar) till polikliniska eller sjukhusvårdade patienter med riskfaktorer för allvarlig sjukdom och pågående signifikant virusreplikation, även om de ej har syrgasbehov och här kan tre dagars behandling vara tillräcklig.

Remdesivir kan även övervägas till sjukhusvårdade patienter med betydande/ökande syrgasbehov och kort sjukdomsduration (≤ 7 dagar) med hållpunkter för pågående signifikant virusreplikation. Särskilda överväganden bör göras vid immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma hos dessa individer. Behandlingen bör avslutas efter 5 dagar men förlängd behandling till maximalt 10 dagar kan övervägas till uttalat immunsupprimerade patienter i väntan på mer data rörande denna patientgrupp. Kontraindikationer såsom njurfunktionsnedsättning eller leversvikt skall beaktas.

Lagevrio (molnupiravir)

Molnupiravir är en oral prodrug till nukleosiden N-hydroxycytidin (NHC) som inducerar sk. "viral error catastrophe" där successiv ackumulation av mutationer leder till inhibition av virusreplikationen.

Molnupiravir har bred antiviral in vitro-effekt mot RNA-virus inklusive mot olika SARS-CoV-2-varianter och har visat sig reducera virusnivåerna snabbare i övre luftvägar än placebo om det ges inom 7 dagar från symptomdebut (219).

Studien MOVE-IN som studerade effekten av molnupiravir hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 avbröts i förtid då data från en interrimsanalys indikerade att molnupiravir sannolikt inte skulle visa klinisk fördel gentemot placebo. I MOVE-OUT studerades icke sjukhusvårdade patienter med hög risk för allvarlig covid-19 och med högst 5 dagars symptomduration. Vid analys av hela studiepopulationen (n=1408) sågs en absolut riskreduktion för behov av sjukhusvård eller död på 3,0% (p=0,02), från 9,7% (68/699) i placeboarmen till 6,8% (48/709) i molnupiravirarmen, motsvarande en relativ riskreduktion på 30% (relativ risk 0,70, CI95% 0,49-0,99). Nio dödsfall rapporterades i placebogruppen och ett i molnupiravirgruppen (relativ riskreduktion 89% (CI95 14-99)(220)). Molnupiravir genomgår för närvarande löpande granskning av EMA. Det finns en generell licens omfattande specialistkliniker inom infektionssjukdomar godkänd av läkemedelsverket men läkemedlet är ännu inte tillgängligt i Sverige.

Molnupiravir doseras 200 mg 4 x 2 i 5 dagar per os. Substansen har visat sig vara potentiellt mutagen i delande däggdjursceller *in vitro* (221) medan *in vivo* genotoxicitetstester på bl.a. transgena råttor varit negativa. Det finns en kvarstående osäkerhet om potentiella långtidsmutagena effekter och det har därför föreslagits att användningen av molnupiravir initialt bör begränsas till personer >50 år (222).

Bedömning/rekommendation: Molnupiravir minskar risken för allvarligt förlopp och sjukhusvård med ca 30% om det ges tidigt i förloppet, medan effekten på mortalitet är större. Molnupiravir kan vara ett alternativ tidigt i förloppet (<5 dagar) till vuxna patienter med hög risk att utveckla allvarlig sjukdom och där inte andra mer effektiva antivirala läkemedel eller monoklonala antikroppar är lämpliga eller tillgängliga. I första hand bör användningen begränsas till personer >50 år. .

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

Nirmatrelvir är en hämmare av SARS-COV-2 3CL proteas och ges tillsammans med ritonavir, som är en mycket potent hämmare av CYP3A4, för att erhålla bättre terapeutiska koncentrationer. I en fas 2-3-studie, Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients (EPIC-HR), jämfördes effekten av nirmatrelvir/r med placebo hos icke sjukhusvårdade patienter med risk för allvarlig covid-19. Preliminära resultat efter analys av samtliga 2246 inkluderade patienter visade en minskad risk för sjukhusvård eller död med 88% jämfört med placebo om Paxlovid gavs inom 5 dagar från symptomdebut, från 66/1046 (6.3%, varav 12 dödsfall) i placeboarmen till 8/1039; (0.8%, inga dödsfall), p<0,0001, i Paxlovidarmen. Motsvarande riskreduktion var 89% (44/682 vs 5/697), p<0,0001, om Paxlovid gavs inom 3 dagar efter första symtom. I denna studie såg man även en minskning av baseline viral load i aktiv arm dag 5 (223). I en annan studie av vaccinerade patienter med riskfaktorer och ovaccinerade standardriskpatienter (EPIC-SR) sågs en mindre uttalad effekt på risk för sjukhusvård eller död. Dessa data har endast presenterats i press release från tillverkaren än så länge (224).

Den 27/1 rekommenderade EMA villkorat godkännande för nirmatrelvir/r.

Nirmatrelvir doseras 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2 i 5 dagar per oralt.

Bedömning/rekommendation: Preliminära data ser lovande ut och Paxlovid kan komma att få en viktig roll vid tidig behandling (inom 5 dagar) av patienter med risk att utveckla svår covid-19. Viktigt är att beakta interaktionsrisken där ritonavir interagerar med många läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och där vissa interaktioner kan medföra allvarliga risker (se ex hiv-druginteractions.org/covid19-druginteractions.org).

Monoklonala antikroppar

Antivirala monoklonala antikroppar har i flera studier visats kunna förhindra negativ sjukdomsutveckling. Bamlanivimab i monoterapi eller i kombination med etesevimab har i en fas-2-studie (BLAZE-1) visat något snabbare virussänkande effekt och minskat antal besök på akutmottagning eller sjukhusinläggningar jämfört med placebo (218). Motsvarande interimsanalys för kombinationen av casirivimab/imdevimab (REGN-CoV2, REGEN-COV, Ronapreve) visade på samma sätt något snabbare virussänkande effekt och reducerat antal covid-19-relaterade hälsobesök jämfört med placebo (219). I den senare studien analyserades effekt även utifrån serostatus vid baseline. Trots kort symptomduration (median 3 dagar till tid för randomisering) var 40% seropositiva vid baseline (40 %). De seronegativa hade påtagligt högre virustal i nasofarynx-PCR (7.2 jämfört 3.2 log₁₀ kopior/ml). Effekt (skillnad i virussänkning och sjukvårdsbesök) sågs enbart i den seronegativa gruppen. I den uppföljande fas-3-studien sågs minskad hospitalisering och/eller död i hela kohorten oberoende av serostatus(220). Ytterligare en motsvarande interimsanalys av behandlingen med den monoklonala antikroppen sotrovimab (Xevudy) har visat 85% riskreduktion i sjukhusinläggningar jämfört med placebo (221). I alla dessa studier har reduktionen skett från ett utfall som för placebo-arm ej överstigit 10%. Avseende behandling av sjukhusvårdade patienter visade RECOVERY-studien att antikroppskombinationen casirivimab/imdevimab i hög dos (4g+4g) jämfört med standardbehandling var förenad med lägre 28-dagarsmortalitet och risk för sjukdomsprogression till behov av mekanisk ventilation, men effekten sågs enbart hos de patienter som var seronegativa vid baseline(225). I en dansk studie randomiserades 314 patienter, inlagda på sjukhus inom 12 dagar från symptomdebut, till bamlanivimab i monoterapi eller placebo. Ingen effekt sågs på utveckling av allvarlig respiratorisk sjukdom (226)

Subkutant administrerat casirivimab och imdevimab som profylax till hushållskontakter har i en randomiserad studie på 1505 patienter visats ge 81% riskreduktion för kliniska symptom (224) och är rekommenderat på profylaxindikation av EMA (225). Ytterligare en kombination av monoklonala antikroppar (mAbs): tixagevimab/cilgavimab (Evusheld), är godkänt av FDA och EMA på profylaxindikation hos patienter med betydande immunsuppression (med otillräckligt antikroppssvar av COVID vaccination) (227). Godkännandet baseras på opublicerade data från PROVENT-studien där 3441 personer erhöll behandling med tixagevimab/cilgavimab jämfört med 1173 individer i placebogruppen. Behandling med tixagevimab/cilgavimab var förenat med 77% reduktion av insjuknande i symptomatisk SARS-CoV-2 infektion under uppföljningstiden som var median 83 dagar (8 vs 17 COVID-19 fall i respektive grupp) samt 83% vid median uppföljningstid 6 mån. Bland deltagarna som fick tixagevimab/cilgavimab drabbades ingen av svår/kritisk covid-19 jämfört 5 sådana händelser i gruppen som fick placebo. Data på behandling föreligger endast ännu som pressrelease från den TACKLE-studien där behandling inom 7 dagar från symptomdebut reducerade risken för svår/kritisk sjukdom med 50% (18/407 vs 37/415) vilket ökade till 67% (9/253 vs 27/251) vid behandling inom 5 dagar (228).

Nedsatt effekt av denna grupp läkemedel beror på känslighet för mutationer i spikegenomet och enligt nuvarande kunskapsläge (april 2022), är det endast Sotrovimab och i högre dos tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) som har bevarat hög neutraliseringskapacitet mot omikron subtyp BA.1. Tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) uppvisar även bevarad effekt mot omikron subtyp BA.2. Sotrovimab har uppvisat nedsatt in vitro-neutralisation för subtyp BA.2 (229-231), som är dominerande varianten i Sverige just nu. I en pre-print publicerad studie med in-vivo data från en musmodell visades dock att pre-expositionsbehandling med både tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) och Sotrovimab (Xevudy) tydligt reducerade virusnivåerna i lungvävnad jämfört med kontroller efter inokulering/challenge med SARS-CoV-2 (omikron BA.2)(232) . Välkontrollerade kliniska studier som

utvärderat effekten monoklonala behandlingar vid olika subgrupper av omikronvarianten saknas idag. Det föreligger även begränsad evidens för behandling med monoklonala antikroppar vid samtidig immunsuppression liksom vid behandling i den inflammatoriska fasen av covid-19.

Osäkerhet föreligger om samtidig behandling med remdesivir eller orala antivirala läkemedel är indicerad vid behandling av immunsupprimerade individer men teoretiskt skulle det kunna vara fördelaktig för att eventuellt minska risken för escapemutationer.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har godkänt casirivimab/imdevimab, sotrovimab och regdanvimab, för behandling av mild till måttlig covid-19 hos vuxna och barn över 12 år som har hög risk för svår covid-19, exempelvis personer med nedsatt immunförsvar. EMA har dock ännu inte godkänt tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) på behandlingsindikation vid konstaterad covid-19. Då denna antikroppskombination omfattas av läkemedelsförsäkringen kan den ändå användas off-label. Behandling med monoklonala antikroppar bör ges så snart som möjligt efter diagnos och inom 10 dagar efter symtomdebut.

Bedömning/rekommendation: Behandling med monoklonala antikroppar vid konstaterad covid-19 bör övervägas till immunsupprimerade patienter med otillräckligt antikroppssvar efter vaccination eller till ovaccinerade, ej tidigare infekterade patienter med hög risk för utveckling av svår sjukdom. Behandling bör övervägas vid följande tillstånd;

1. Patienter som behandlats med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan, ex rituximab.
2. Patienter med sjukdom / behandlingar som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt, ex vissa patienter med KLL eller primär immunbrist (ex CVID eller XLA),
3. Organ- eller benmärgstransplanterade patienter
4. Övriga seronegativa patienter med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig covid-19 efter individuell bedömning i samråd med infektionsläkare, ex patienter med dialyskrävande njursvikt eller ovaccinerade patienter med riskfaktorer för utveckling av svår sjukdom.

Behandling med monoklonala antikroppar ska påbörjas inom 10 dagar från symtomdebut, men kan ibland övervägas vid längre tids sjukdomsduration och kvarstående virusreplikation.

Ställningstagande till behandling bör ske i samråd med infektionsläkare och valet av monoklonal antikroppar påverkas av det regionala epidemiologiska läget av cirkulerande virusvarianter samt tillgängliga preparat. Vid begränsad tillgång till monoklonala antikroppar behöver behandlingen prioriteras till immunsupprimerade patienter som saknar förmåga att svara på vaccination.

Så länge samhällsspridning av båda omikronvarianterna BA.1 och BA.2 förekommer rekommenderas snabbtypning (S-genanalys kan t.ex. utföras vid virologen KS Solna) inför behandlingsval. Val av monoklonal antikropp avgörs utifrån denna information. Följande behandlingar rekommenderas;;

Omikron BA.1: iv inf. Sotrovimab (Xevudy) 500 mg engångsinfusion

Omikron BA.2: Im. inj tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) 300/300 mg (off-label behandling)

Okänd virusvariant: Im. inj tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) 300/300 mg (off-label behandling)

Behandling med tixagevimab/cilgavimab (Evusheld) 150/150 mg i förebyggande syfte (pre-expositionsprofylax) kan övervägas till högriskpatienter med betydande immunsuppression och annan riskfaktor för svår covid-19, vid konstaterat uteblivet antikroppssvar efter genomgången covid-19 vaccination.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma, passiv överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har hypotetisk effekt att kunna neutralisera virus. Några randomiserade studier har nu presenterats. I en tidig studie från Wuhan i Kina randomiserades 103 patienter till behandling med konvalescentplasma (n=52) eller endast "standard of care" (n=51). Ingen statistisk signifikant skillnad avseende klinisk förbättring eller mortalitet efter 28 dagar kunde påvisas. Liknande fynd presenterades i en studie från Argentina som inkluderade 334 patienter med svår covid-19, 228 randomiserades till behandling med konvalescentplasma och 105 med placebo (233). I en subgruppsanalys, där endast patienter med syrgasbehov men utan behov av respiratorbehandling och IVA-vård ingick, observerades däremot att en signifikant större andel av patienterna som fått konvalescentplasma förbättrades kliniskt inom 28 dagar (91% vs 68%, p=0.03) (234). I den indiska öppna randomiserade PLACID-studien där ca tre fjärdedelar av inkluderade patienter hade mild sjukdom utan behov av syrgas vid inklusion sågs ingen skillnad i mortalitet eller progress till svår sjukdom dag 28 mellan konvalescentplasma (n=235) respektive kontroller (n=229) (235). Ytterligare två randomiserade placebokontrollerade större studier på svårare sjuka patienter visade inte någon signifikant effekt på dödlighet eller tid till klinisk förbättring vid behandling med konvalescentplasma jämfört med placebo (233) (234)4. Däremot sågs en signifikant lägre risk att utveckla allvarlig covid-19 med syrgasbehov hos äldre patienter med <72 timmars duration av milda symptom om de randomiserades till konvalescentplasma med hög antikropstiter (16%, n=80) jämfört med kontroller (31%, n=80) (234). I en retrospektiv studie på 3802 sjukhusvårdade patienter med covid-19 i USA som behandlats med konvalescentplasma återfanns en signifikant association mellan antikroppsnivåer i plasman och mortalitet: 22,3% (115 av 515) hos de som fått hög-titer-plasma, 27,4% (549 av 2006) medel-titer och 29,6 (166 av 561) låg-titer (235). Det finns ännu inga publicerade studier på immunsupprimerade patienter, där konvalescentplasma har använts i speciella fall vid klinisk försämring och långvarigt kvarstående höga virustal (201-203). I en fallserie av 17 patienter med rituximabterapi och efterföljande b-cellsdefekt sågs god effekt av konvalescentplasma (236). Drygt 10 % av patienter som varit livshotande sjuka i covid-19 har autoantikroppar mot typ-1-interferon (150) och sådana patienter bör exkluderas från att donera plasma i detta syfte eftersom det teoretiskt skulle kunna försämma förloppet. Även andra autoantikroppar som förekommer vid svår covid-19 kan utgöra ett potentiellt problem vid användandet av konvalescentplasma. En systematisk Cochrane-review inkluderande 12 RCTs (41 880 patienter) visar att behandling med konvalescentplasma inte är effektivt att förhindra sjukdomsprogress eller mortalitet vid måttlig och svår sjukdom(235).

Bedömning/rekommendation: Randomiserade kontrollerade studier ger ej stöd för behandling med konvalescentplasma. Användning utanför kliniska studier rekommenderas inte.

Beta-interferon kombinationer

I en öppen randomiserad fas-2-prövning på patienter med förhållandevis lindrig covid-19 påvisades signifikant kortare tid till negativ SARS-CoV-2 PCR i nasofarynx hos patienter som behandlades med en kombination av interferon beta-1b, lopinavir/ritonavir och ribavirin (n=86) jämfört med kontroller (n=41). Behandling påbörjades tidigt, i median 5 dagar från symtomdebut (238). Patienter med svår covid-19 har visats ha kraftigt försämrade interferonrespons med nedreglering av interferon-stimulerade gener (167) vilket indikerar att interferonbehandlingen kan vara avgörande för den påvisade effekten, något som också stöds av subgrupps-analys (238). Mindre observationsstudier har dock även visat att aktiverat interferonuttryck under sen sjukdomsfas kan vara associerat med utveckling av svår sjukdom (239). Detta stöds av prekliniska studier och SARS-djurmodeller där interferonstimulering under pågående hyperinflammation hämmar inflammationens negativa feedback, och talar för att tidpunkten från symtomdebut till insättande av interferonbehandling kan vara

betydelsefullt för utfallet (240–242). Ytterligare studier krävs dock för att säkert kunna avgöra respektive läkemedels roll i trippel-kombinationen. Lopinavir/ritonavir har prövats i en randomiserad öppen studie på sjukhusvårdade patienter med svår covid-19 utan att någon positiv effekt kunde påvisas (243). I Solidarity-studien sågs ingen positiv effekt på dödlighet hos patienter som randomiserats till interferon beta-1a jämfört med kontroller (n=4 100) (208). Studier pågår också med interferon givet som inhalation (244) och för nasalt bruk (245).

Bedömning/rekommendation: Användning av beta-interferon rekommenderas inte utanför kliniska prövningar.

Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat

Klorokin används vid profylax och behandling av malaria och som antiinflammatoriskt preparat vid vissa reumatiska sjukdomar. *In vitro* studier har visat effekt mot SARS-CoV-2 (246) och klorokinfosfat uppges också ha gynnsam effekt i fallserier vars evidensvärde är lågt (246,247). Flera mindre studier har ingivit misstanke om ökad risk för allvarliga hjärtbiverkningar och försämrad överlevnad hos patienter med covid-19 som behandlats med klorokin (248,249). I WHO:s Solidarity-studie randomiserades 1561 patienter till Hydroxyklorokin och 3155 till standardbehandling. Ingen reduktion sågs i mortalitet och gruppen som erhöll hydroxyklorokin hade längre vårdtid och större risk för att gå vidare till respiratorvård (250).

Effekten av klorokin givet som postexpositionsprofylax har studerats i randomiserad placebokontrollerad studie (n=821). Ingen skyddande effekt av hydroxyklorokin mot insjuknande i covid-19 kunde detekteras (251).

Bedömning/rekommendation: Klorokin har ingen plats vid behandling av covid-19.

Ivermectin

Tillgängliga data ger inte stöd för behandling av covid-19 med ivermectin. Flera mindre icke-kontrollerade studier har gjorts men inga välgjorda större placebokontrollerade studier ger stöd för ivermectinbehandling. Den hittills största peer-reviewgranskade randomiserade dubbelblindade studien visade ingen skillnad i symptomduration vid mild covid-19 (252). EMA, FDA, NIH och WHO avråder samtliga från behandling.

Bedömning/rekommendation: Användning av ivermectin rekommenderas inte utanför kliniska prövningar.

Andra antiviraler

Camostat mesilate är ett välbeprövat läkemedel som används i Japan mot pankreatit och reflux. *In vitro* data har visat att läkemedlet effektivt hämmar effekten av det serinproteas (TMPRSS2) som möjliggör att SARS-CoV-2 kan infektera humana celler. En randomiserad placebokontrollerad dubbelblind behandlingsstudie av sjukhusvårdade Covid-19 patienter i Danmark och Sverige visade dock att Camostat Mesilate inte förkortade vårdtiden eller tiden till klinisk förbättring vid 5 dagars behandling (236). Studier som undersöker läkemedlets effekt i tidig sjukdomsfas pågår.

Immunmodulerande behandling

Svår covid-19 är kopplad till kraftig inflammation. Hos svårt sjuka patienter är behandling som dämpar den dysreglerade inflammationen indicerad, i första hand med kortikosteroider. Andra preparat som kan komma i fråga är IL-6-receptorhämmare, januskinas (JAK)-hämmare, och IL-1-blockerare.

Risk för försämring av annan pågående allvarlig infektion bör beaktas vid alla former av immunmodulerande behandling.

Vid misstanke om sekundär HLH rekommenderas multidisciplinär handläggning i samråd med hematolog/onkolog/reumatolog eller annan disciplin med erfarenhet av behandling av MAS/HLH-liknande bild. Detta gäller också vid postinfektösa hyperinflammatoriska tillstånd (MIS-C och MIS-A), se separat rubrik ovan.

Steroider

Historiskt har behandling med steroider vid viruspneumonier (MERS/SARS/ influensa A H1N1) oftast associerats med sämre utfall (237, 238). Data från SARS, MERS och H1N1 infektioner har visat att kortisonbehandling innebär risk för allvarliga biverkningar och fördröjd virusclearance. Ett antal behandlingsstudier med steroider vid covid-19 har däremot visat minskad mortalitet utan signifikant ökning av biverkningar (239) (240, 241) (242, 243). I tillägg föreligger en metaanalys av studier som har undersökt kortisonbehandlingens effekt på tid till virusnegativitet vid SARS-CoV-2 tyder på att effekten av låga kortisondoser (<80 mg metylprednisolon /dygn) sannolikt har mindre klinisk betydelse för virusclearance vid covid-19 (244).

Steroidbehandling är godkänd både av FDA och EMA för behandling av syrgaskrävande covid-19 och utgör basen i den antiinflammatoriska behandlingen. Godkännandet baseras fr.a. på resultat från RECOVERY-studien som genomfördes i Storbritannien där 2104 patienter med covid-19 randomiserades till dexametason (6 mg x 1 i upp till 10 dagar (median 7 dagar)) po eller iv utan nedtrappning) och 4321 patienter till standardbehandling utan kortison. Dexametason reducerade mortaliteten med 1/3 (rate ratio 0,65, p=0,0003) hos respiratorbehandlade patienter och med 1/5 hos patienter med enbart syrgasbehov (rate ratio 0,8, p=0,0021) vilket motsvarar att ett dödsfall kunde undvikas per 8 behandlade patienter i respirator och ett per 25 behandlade med syrgasbehov (245). Därutöver ger en metaanalys av sju randomiserade kliniska prövningar ytterligare stöd för positiva effekter av steroidbehandling vid covid-19 (245), (246).

Det saknas idag fullständiga data om hur timing och dosering påverkar effekten av steroidbehandling. COVID STEROID 2 studien randomiserade 1000 patienter till behandling med hög (12 mg) vs standard (6mg) dos dexametason vid svår COVID-19. Man kunde inte påvisa någon statistiskt säker skillnad mellan grupperna men det primära utfallet, dagar vid liv utan organstödande behandling, visade tendens till bättre utfall i högdosgruppen – 22,0 dagar (IQR, 6.0-28.0) vs 20,5 dagar (IQR, 4.0-28.0 days) i lågdosgruppen (justerad genomsnittlig skillnad, 1.3 dagar [95% CI, 0-2.6 dagar]; P = .07). Det fanns även en (icke-signifikant) trend mot lägre 28-dagarsmortalitet i högdosgruppen – 27.1% i 12 mg gruppen vs 32.3% i 6 mg gruppen (justerad relativ risk, 0.86 [99% CI, 0,68-1,08](247) I en sekundär kompletterande analys konkluderades hög sannolikhet för nytta och låg risk för skada (248) Inom ramen för RECOVERY pågår sedan december 2021 i en av armarna en randomiserad behandling med dexametason 20 mg i 5 dagar följt av 10 mg i ytterligare 5 dagar till sjukhuskrävande covid-19.

Nytan av steroidbehandling är sannolikt störst i den senare sjukdomsfasen (>7d) eftersom virusreplikationen oftast når sin topp inom 5 dagar. Detta stöds av data från en subgruppsanalys i RECOVERY-studien som visade att patienter med sjukdomsduration <7 dagar inte hade någon behandlingseffekt. Det är dock viktigt att inte låta enbart symtomdurationen styra beslutet om insättning av steroider då det i den kliniska vardagen inte är ovanligt(213) att patienter som kliniskt befinner sig i den senare inflammatorisk fasen, manifesterat som uttalade lungförändringar på CT, syrgasbehov och förhöjda inflammationsparametrar, anger kortare symtomduration än 7 dagar.

Individuell dosering och nedtrappning av dos kan övervägas med beaktande av faktorer såsom syrgasbehov, sjukdomsduration, inflammatoriska parametrar, vikt, ålder, komorbiditet och vid behandlingssvikt.

Data avseende inflammationsgrad, ex CRP-nivåer, redovisades inte i RECOVERY-studien. I en retrospektiv studie från New York differentierade man mellan hög och låg grad av inflammation vid given steroidbehandling och såg förbättrad överlevnad och minskat respiratorbehov vid CRP>200 mg/L men försämrade överlevnad och ökat respiratorbehov vid CRP <100 mg/L (249).

Inhalationssteroider

Två randomiserade studier på tidig behandling med budesonid-inhalationer har genomförts. I en öppen studie (STOIC) på 167 patienter med mild covid-19 sågs signifikant färre akuta kontakter med sjukvård hos patienter som randomiserats till budesonid jämfört med kontrollarmen (3 vs 15%) och 7 vs 8 dagar till självrapporterad symtomfrihet (250). I den öppna, randomiserade PRINCIPLE-studien finns resultat från 787 patienter som behandlats med budesonid-inhalation (800 µg x2 i 14 dagar) och 1069 kontroller (251). Patienterna hade mild sjukdom, var >65 år eller >50 år med minst en riskfaktor för svår sjukdom. Tid till självrapporterad symtomfrihet var tre dagar kortare i budesonid-armen och andelen som behövde sjukhusvård 6,8% i behandlingsarmen mot 8,8% hos kontroller (ingen signifikant skillnad).

Inhalation med ciclesonid studerades i två randomiserade placebokontrollerade studier med mild covid-19. (252) (253) Ciclesonid användning förkortade inte tiden till självrapporterad symtomfrihet i någon av studierna, dock rapporterades färre sjukvårdskontakter i en av studierna. (253)

Bedömning/rekommendation: Systemisk kortisonbehandling i form av dexametason 6 mg x 1, alternativt betametason 5–6 mg x 1, p.o eller i.v. i upp till 10 dagar, rekommenderas till sjukhusvårdade patienter med ihållande syrgasbehov och inflammationstecken (feber, CRP-stegring) om mer än 7 dagar har gått sedan symtomdebut. Stämmer den kliniska bilden med covid-19 i den senare, inflammatoriska, fasen kan steroider övervägas även vid symtomduration <7 dagar. Expertgruppen anser att evidensläget ännu är otillräckligt för att rekommendera inhalationssteroider till patienter med mild covid-19 inom öppenvården. Pågående kortisonbehandling mot annan grundsjukdom skall fortsätta och dosjusteras vid allvarlig sjukdom enligt lokala riktlinjer.

JAK-hämmare och interleukinhämmare

Baricitinib är en januskinas (JAK) hämmare som används vid bl.a. reumatoid artrit. FDA har godkänt baricitinib för emergency use authorization (EUA) för behandling av covid-19-patienter med syrgasbehov inkl. respirator/ECMO. Det finns två större randomiserade behandlingsstudier med baricitinib. Den första är den randomiserade, dubbelblindade, placebokontrollerade ACTT-2-studien (254). Patienterna (n=1033) randomiserades till antingen baricitinib 4 mg p.o. eller placebo i kombination med remdesivir och mediantiden till klinisk förbättring var statistiskt signifikant kortare i baricitinib-armen, dock endast marginellt: 7 jämfört med 8 dagar i placebo-armen, p=0,03. Effekten var störst hos patienter med högflödessyrgas eller noninvasiv ventilatorbehandling (10 vs 18 dagar) och inga signifikanta skillnader sågs hos patienter med respiratorbehandling eller enbart lågflödessyrgas. Studien var inte designad för att kunna upptäcka eventuella skillnader i mortalitet. Patienter som fick baricitinib hade signifikant färre biverkningar än de som fick placebo. Ingen signifikant tilläggseffekt av baricitinib sågs hos de 223 (22%) patienter som samtidigt behandlades med kortikosteroider i enlighet med nuvarande klinisk praxis.

Den andra större randomiserade placebokontrollerade studien är COV-BARRIER-studien (255). I denna studie randomiserades 1525 sjukhusvårdade patienter med covid-19 till baricitinib 4 mg x 1 (n=764) eller placebo (n=761) i upp till 14 dagar, 79% av studiedeltagarna fick samtidigt

kortikosteroidbehandling. Primary endpoint, som var progress till HFNC, respirator eller död dag 28, uppnåddes inte men en signifikant skillnad i 28-dagars-mortalitet sågs mellan armarna (8,1% för baricitinib vs 13,1% för placebo, HR 0,57 [CI95 0,41-0,78], $p=0,0002$). Minskad mortalitet sågs i alla subgrupper men var signifikant enbart för patienter med HFNC eller non-invasiv ventilation vid baseline. Ingen skillnad i biverkningsfrekvens sågs mellan armarna. I ett preprint från en tilläggsstudie till COV-BARRIER randomiserades 101 kritiskt sjuka patienter i mekanisk ventilation eller ECMO till baricitinib eller placebo i upp till 14 dagar. I baricitinib-gruppen sågs 46 % reduktion av 28-dagarsmortalitet och bibehållen mortalitetsreduktion efter 60 dagar. I studien presenteras inte hur länge patienterna vårdats i respirator/ECMO innan behandling inletts (256).

I STOP-COVID-studien randomiserades 289 patienter till JAK-hämmaren tofacitinib 10 mg x 2 i upp till 14 dagar ($n=145$) eller placebo ($n=144$). 89% av studiedeltagarna fick samtidigt kortikosteroidbehandling. Man såg en signifikant sänkning av kombinerat endpoint bestående av progress till HFNC, NIV, respirator, ECMO eller död dag 28 (18,1% för tofacitinib vs 29,0% för placebo, HR 0,63, [CI95 0,41-0,97], $p=0,04$). En icke-signifikant minskning av mortalitet sågs (2,8% för tofacitinib vs 5,5% för placebo, HR 0,49 [CI95 0,15-1,63]). Biverkningar sågs hos 26 % i tofacitinibgruppen vs 22,5% i placebogruppen (257).

JAK-hämmare kräver dosreducering vid minskad njurfunktion och rekommenderas ej vid GFR <30 ml/min. Till skillnad från vid behandling med IL6-hämmare stoppar inte JAK-hämmarna själva CRP-produktionen, utan enbart inflammationen, vilket betyder att CRP fortsatt kan användas i diagnostiskt syfte.

Tocilizumab är en monoklonal antikropp riktad mot IL-6 receptorn, som bl a är godkänd för behandling av reumatoid artrit och cytokinfrisättningssyndrom efter CAR-T-cells-behandling. I december 2021 godkände EMA tocilizumab för behandling av covid-19 hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver kompletterande syrgastillförsel eller mekanisk ventilation. Godkännande baseras på data från REMAP-CAP samt RECOVERY(258).

I den öppna randomiserade REMAP-CAP-studien inkluderades patienter med respiratorisk (eller kardiovaskulär) organsvikt inom 24 timmar efter påbörjad IVA-vård med andningsstöd i form av högflödessyrgas (29%), non-invasiv ventilation (42%) eller respiratorbehandling (29%)(259). IL-6 receptor blockad med både tocilizumab ($n=353$) och sarilumab ($n=48$) uppnådde primärt effektmått (kombinerat lägre mortalitet och behov av organstödjande behandling till dag 21) jämfört med kontroller ($n=402$). Mortaliteten var signifikant lägre för tocilizumab (28%), och sarilumab (22%) jämfört med kontrollgruppen (36%). Majoriteten (93%) av patienterna behandlades också med kortikosteroider. I den brittiska RECOVERY-studien(260) inkluderades totalt 4 116 vuxna patienter med syrgasbehov (14% respirator, 41% högflödessyrgas eller non-invasiv ventilation och 45% enbart syrgas) och CRP >75 mg/l varav hälften randomiserades till tillägg av tocilizumab till annan behandling. Primär endpoint var 28-dagarsmortalitet och denna var signifikant lägre i tocilizumab-armen (31 % vs 35 %, RR 0,85 CI95 % 0,76-0,95). Motsvarande lägre mortalitet i tocilizumab-armen noterades hos de 82% som samtidigt behandlades med kortikosteroider (29 vs 35%, rate ratio 0,79 CI95 % 0,70–0,89). Baserat på dessa resultat i studien beräknades number needed to treat (NNT) för att rädda ett liv till 22 (CI95% 13-75).

IL6-receptorhämmarbehandling har generellt inte medfört någon risk för allvarliga biverkningar i någon av studierna. Kontraindikationer är okontrollerad bakteriell infektion, immunsuppression inklusive neutropeni, graviditet, trombocytopeni <50, och ALAT/ASAT >5 ggr över referensnivå. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-blockad och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

Anakinra är en interleukin-1 α och β -receptorblockerare som är godkänd för användning vid reumatoid artrit samt autoinflammatoriska periodiska febersyndrom. Kohortstudier har visat

förbättrat kliniskt utfall hos patienter som fått anakinra vid svår covid-19 (280, 281). Det finns ett flertal publicerade studier där IL-1 hämmare har utvärderats vid sjukhusvårdad covid-19. En av dessa (SAVE-MORE) inkluderade 594 patienter som randomiserades till behandling med anakinra (100 mg s.c. 1 gg/dag) eller placebo (2:1) i upp till 10 dagar om de hade en förhöjd nivå av vävnadsskademarkören suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor, >6 ng/ml)(261). Patienter som behandlades med anakinra hade signifikant lägre risk för försämring samt kortare tid på sjukhus. Baserat på data från denna studie godkände EMA i december 2021 behandling med anakinra till patienter med syrgaskrävande covid-19, där behandlingsbeslut bör baseras på förhöjda plasmanivåer av suPAR(262).

I den randomiserade studien CORIMUNO-ANA gjordes en öppen jämförelse av behandling med anakinra och standardbehandling hos sjukhusvårdade covid-19 patienter i Frankrike med syrgasbehov och CRP >25. Studien fick avbrytas efter interimanalys av 102 patienter då behandlingen inte visade effekt (283). I den kliniska fas-3 prövningen CAN-COVID med 454 patienter i USA och Europa visades ingen effekt på respiratorfri överlevnad av IL-1β hämmaren canakinumab vid svår covid (syrgaskrävande med förhöjd CRP eller ferritin) jämfört med placebo (263). Dessutom har behandling med anakinra inte visat sig vara effektiv hos patienter med svår intensivvårdskrävande covid-19 inom REMAP-CAP plattformen(264).

IL-1-hämmarbehandling (anakinra) har en kortare effekt än IL-6 receptorbehandling och anses vara välbeprövat hos barn. Denna ingår därför i första linjens behandling av MIS-C i Sverige.

Bedömning/rekommendation: IL-6-receptorhämmaren tocilizumab (8 mg/kg; upp till 800 mg) som engångsdos, eller JAK-hämmaren baricitinib (4 mg x 1 upp till 14 dagar) bör övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring. Det finns i normalfallet inget stöd för tillägg av JAK-hämmare eller IL-6-receptorhämmare när >24 timmar passerat sedan respiratorbehandling inletts. Det saknas studier för att rekommendera dubbelbehandling med både tocilizumab och baricitinib. Kontraindikationer och doskorrigeringsfaktorer för baricitinib och tocilizumab skall beaktas.

Baricitinib kan övervägas som alternativ till kortikosteroider när dessa anses vara olämpliga, exempelvis vid svårreglerad diabetes.

Expertgruppen avstår att rekommendera IL-1 hämmare anakinra som behandling vid akut covid-19 baserad på suPAR nivåer, då suPAR analysen inte är allmänt tillgänglig på svenska sjukhus.

Övrig behandling

Vitaminer och spårämnen

Patienter med allvarlig covid-19-sjukdom har haft påvisade låga nivåer av vitamin C och vitamin D (265). Vitamin D-brist var även korrelerat till sjukdomsgrad i en retrospektiv studie av 186 covid-19-fall i Belgien (265). Även i en stor brittisk studie där D-vitaminhalter analyserades sågs en ökad risk för insjuknande och dödlighet i covid-19, men när man justerade för andra faktorer, såsom etnicitet, ålder och övervikt, försvann sambandet {Hastie, 2021 #347}{Hastie, 2020 #348}. En randomiserad placebokontrollerad studie i Brasilien har utvärderat högdos D-vitaminbehandling (200 000 IE) som singelbehandling vid måttlig till svår sjukhusvårdad covid-19. Studien som var relativt liten (240 patienter) visade att D-vitaminbehandling inte påverkade vårdtiden eller sjukdomens svårighetsgrad (266).

I en meta-analys från 2017 visades att profylaktisk behandling med D-vitamin förebygger luftvägsinfektioner av olika etiologier (267). Två randomiserade studier publicerade före covid-19 pandemin har dock visat att behandling med D-vitamin vid intensivvårdskrävande sjukdom inte har effekt på mortalitet eller vårdtid (268, 269). Behandling med höga doser D-vitamin kan orsaka hyperkalcemi och nefrokalcinos.

Behandling med C-vitamin har utvärderats i ett flertal kontrollerade behandlingsstudier vid sepsis och ARDS (ej covid) men har inte visat effekt på de primära utfallsmåtten som studerats (270-272). I en mindre öppen randomiserad studie (n=60), där patienter med covid-19 behandlades med lopinavir/ritonavir och engångsdos hydroxyklorokin, sågs ingen skillnad i mortalitet eller behov av intensivvård i gruppen som fick tillägg med högdos vitamin C intravenöst (273). Det har även förekommit spekulation om andra vitaminer och spårämnen som zink och selen har en roll i sjukdomen och terapi (274). I en randomiserad studie erhöll 214 öppenvårdspatienter vitamin C, zink, båda preparaten eller standardbehandling. Studien avbröts i förtid och visade ingen effekt på duration av symtom (275).

Bedömning/rekommendation: Behandling med vitaminer och spårämnen specifikt för covid-19 rekommenderas inte utanför kliniska studier.

Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt

Flera rapporter finns publicerade som anger minskad sjukhusmortalitet hos patienter som sedan tidigare stått på behandling med statiner. I en retrospektiv studie av 1296 sjukhusvårdade patienter var behandling med statiner sedan tidigare associerat med lägre mortalitet (OR 0,47, 95% CI 0.36–0.62) (276). Hypertoni och hjärtsviktsbehandling bör hanteras som vid andra akuta infektioner. I den brasilianska BRACE CORONA-studien randomiserades 659 sjukhusvårdade patienter med mild-måttlig covid-19 och med ACE-hämmare eller AT2-blockerare till att fortsätta eller avbryta antihypertensiv behandling. Ingen skillnad i mortalitet, kardiovaskulära händelser eller respiratoriskt svikt förelåg (277). I den mindre randomiserad REPLACE COVID-studien (n=152), som rekryterade i 20 länder inklusive Sverige, sågs heller ingen skillnad i motsvarande utfallsmått mellan gruppen som fick fortsätta respektive avbryta behandling med renin-angiotensin-hämmare under sjukhusvård på grund av covid-19 (278). Jämfört BRACE CORONA och REPLACE COVID inkluderades äldre och mer sköra patienter i den europeiska ACEI-COVID-studien där man randomiserade patienter på liknande sätt utan att se någon negativ effekt av att fortsätta med renin-angiotensin-hämmare vad gäller mortalitet och behov av intensivvård, men en trend till snabbare återhämtning i gruppen som fick göra 30 dagars uppehåll med behandlingen (279).

Bedömning/rekommendation: Den samlade bedömningen är att pågående RAAS-blockad kan fortsätta vid covid-19 men dosreduceras eller tillfälligt sättas ut vid hypotoni, hyperkalemi eller njursvikt.

Nutrition

Flertalet patienter med allvarlig covid-19 inkommer sent i sjukdomsförloppet efter en period med uttalade symtom vilket resulterat i bristande vätske- och näringsintag. Tydliga vätskebalans- och nutritionsmål är viktiga även för patienter som inte vårdas inom intensivvård. Med hänsyn taget till individuell variation ligger dygnsbehovet omkring 25–30 kcal/kg/dygn (280).

Covid-19 hos särskilda patientgrupper

Sammanfattningsruta för särskilda patientgrupper:

Barn med covid-19:

- De flesta barn får en mild symptombild av covid-19 men i enstaka fall drabbas de av svårare sjukdom. Behandlingen motsvarar den för vuxna individer men med anpassade doseringar av läkemedel.
- Hyperinflammation efter genomgången covid-19 drabbar framförallt barn (MIS-C). Det är ett ovanligt men allvarligt tillstånd som kräver snabb diagnostik och antiinflammatorisk behandling
- Långvariga besvär efter covid-19 förekommer också bland barn

Gravida med covid-19:

- Merparten av gravida kvinnor med covid -19 med lätta/medelsvåra symtom får sällan infektionsrelaterade problem och kan följas och föda enligt sedvanliga obstetriska riktlinjer
- SARS-CoV-2 infektion kan dock orsaka svår sjukdom hos den gravida kvinnan under andra hälften av graviditeten och postpartum. Störst risk för svår sjukdom föreligger hos kvinnor med underliggande riskfaktorer.
- Trombosprofylax är viktigt vid symptomgivande sjukdom, extra viktigt vid samtidig förekomst av riskfaktorer.

COVID-19 hos barn

Under pandemin har barn och unga inte varit sjuka i samma omfattning som vuxna och äldre i covid-19, men risken finns för både akut allvarlig sjukdom och långvariga besvär (281)

Majoriteten av barn och ungdomar som drabbas av COVID-19 får milda till måttliga symtom(282) (283, 284). Anledningen till att barn i mindre utsträckning drabbas av den svåraste formen av Covid-19 tycks bland annat ha sin grund i det immunologiska svaret (166). Från USA rapporteras att antalet barn som testats positiva för SARS-CoV-2 barn utgör ca 18 % samtidigt som barnpopulationen utgör 22%. Den beräknade incidensen för barn är ca 15 fall/100,000 barn. Av barnfallen i USA har 0,1–1,5% varit i behov av sjukhusvård och 0.0-0.02% har avlidit (285, 286). Enligt folkhälsomyndighetens rapportering anges att totalt 0,18% av barn 0-19 år som testats positiva för SARS-CoV-2 varit i behov av slutenvård och risken för behov av intensivvård 0,02% baseras på tillgängliga data från Socialstyrelsen som avser december 2021 (287). Totalt 11 barn har avlidit inom 30 dagar efter positivt resultat för SARS-CoV-2.(288)

Inom barnsjukvården har tre typer av kliniska manifestationer observerats;

1. Akut COVID-19-infektion
2. Multiinflammatoriskt syndrom hos barn (MIS-C)
3. Postcovid

Akut COVID-19-infektion hos barn

Majoriteten av barnpatienter sjukhusvårdade med akut COVID-19 har milda till måttliga symtom såsom feber, hosta, buksmärtor, kräkningar och diarré, huvudvärk och muskelvärk. Enstaka fall har en allvarigare sjukdomsbild med hög feber och andningspåverkan med stigande syrgasbehov som kliniska tecken. Med anledning av, det i allmänhet, milda sjukdomsförloppet skall etiologisk diagnostik för annan infektion göras på barn positiva för SARS-CoV-2 och med tecken på allvarlig infektion.

Det saknas tillförlitliga data för behandling av akut COVID-19 hos barn. Rekommendationer bygger på säkerhetsdata från vuxenstudier, risken hos det enskilda barnet att utveckla allvarlig sjukdom och expertutlåtanden. Behandlingsrekommendationerna i detta dokument är i enlighet med behandlingsriktlinjer från Storbritannien och USA (289, 290). För specifik behandling rekommenderas kontakt med barninfektionskonsult alternativt vuxeninfektionskonsult. Vid milda till måttliga symtom krävs sällan någon specifik behandling.

Steroider: Barn > 5 år med allvarigare sjukdomsbild samt behov av extra syrgas, andnings- eller kardiovaskulärt stöd rekommenderas understödjande steroider. Även barn < 5 år kan i utvalda fall behandlas med steroider. Dexametason 0,15 mg/kg (max 6 mg) x 1 i 10 dagar eller tills utskrivning från sjukhus (alternativt Betametason 0,12–0,15 mg/kg, max 5–6 mg).

Lågmolekylärt heparin: Barn > 12 år med allvarigare sjukdomsbild, behov av extra syrgas, andnings- eller kardiovaskulärt stöd rekommenderas behandling med tromboprofylax med lågmolekylärt heparin (LMWH) 100 IE/ kg x 1. (max 5000IE).

Remdevisir: Kan ges till barn över 12 år med allvarlig sjukdom, barn som tillhör riskgrupp för att utveckla allvarlig COVID-19 infektion (Riskgrupper enligt Sv Barnläkarföreningen, [BLF-Rekommendationer-for-vaccination-mot-covid-19-for-sarskilda-grupper-av-barn-fran-5-ars-alder-20211216.pdf \(barnlakarforeningen.se\)](#)). Doseringar är >40 kg - 200 mg iv som laddningsdos dag 1 följt av 100 mg iv x 1. Vid 3,5–40 kg – 5 mg/kg iv som laddningsdos dag 1 följt av 2,5 mg/kg iv x 1 och vid <3,5 kg - 2,5 mg/kg iv som laddningsdos dag följt av 1,25 mg/kg iv x 1. Behandling ges i 5(-10) dagar.

Monoklonala antikroppar: För barn med COVID-19 infektion över 12 år som tillhör riskgrupp för att utveckla allvarlig COVID-19 infektion och är seronegativa för SARS-CoV-2 anti-Spike Ak kan monoklonala Ak övervägas. Beslut om behandling, typ av monoklonal Ak och dos efter kontakt med infektionskonsult eller barninfektionskonsult.

MIS-C

Hyperinflammation efter genomgången COVID-19 är ett ovanligt men allvarligt tillstånd som framför allt drabbar barn och beskrivs ovan under delkapitel **Klinisk bild**.

Det saknas randomiserade studier av behandlingsalternativ vid MIS-C men erfarenheten utifrån de svenska behandlingsriktlinjerna med en snabbt insatt och aggressiv antiinflammatorisk behandling har haft ha bra effekt, utan rapporterad mortalitet (291). De svenska riktlinjerna för behandling togs fram av Svensk Barnreumatologisk förening i samarbete med barnkardiologer och Svensk Barninfektionsförening. Behandlingen består av steroider, immunglobulin, IL-1 hämmare och vätska i kombination med ASA och lågmolekylärt heparin.

För provtagning vid misstanke om MIS-C och detaljerad information om diagnostiska kriterier och behandling v.g. se PM: https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2020/07/200612_PM_-Covid-associerad-Hyperinflammation.pdf.

Postcovid hos barn

Från många länder har det kommit rapporter om barn och ungdomar som efter en ofta mycket mild primärinfektion insjuknat i ett tillstånd med uttalad trötthet. Utöver tröttheten har symtom som huvudvärk, illamående, halsont, buksmärter, bröstsmärter, andfåddhet, hjärklappning, paradoxal pulsstegring, yrsel och koncentrationssvårigheter förekommit i varierande grad. Symtomen försämras ofta av mycket måttlig ansträngning och skall ha varat >2 månader för att bedömas som postcovid. Diagnostiska kriterier saknas och serologiska tecken till genomgången Covid-19 infektion saknas hos en betydande andel. Omhändertagandet kräver ett multiprofessionellt team. Utifrån erfarenhet från Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna, där drygt 100 patienter bedömts, har specifik organskada inte påvisats och endast enstaka fall av POTS upptäckts. Specifik behandling saknas. Behandlingen har utgjorts av ett tvärprofessionellt omhändertagande för att stödja vardagliga rutiner, skolnärvaro och gradvis ökning av aktivitetsnivå. Hos flertalet har symtomen över tid minskat och för en del hel upphört.

Graviditet

Under de senaste två åren har kunskapen om covid-19 hos gravida kvinnor och påverkan på deras barn ökat snabbt. Den bild som framträder på nuvarande kunskapsnivå visar att risken att bli infekterad verkar vara densamma för gravida och icke gravida. Den största andelen gravida kvinnor får inga symtom eller bara lindrig sjukdom. Symtomen är i stort sett samma som hos icke gravida men bl a feber och muskelsmärter anges förekomma mer sällan hos gravida. Inga data talar för att covid-19 påverkar tidig graviditet/fosterutveckling men fler studier behövs liksom långtidsuppföljning. Merparten av gravida kvinnor med covid -19 med lätta/medelsvåra symtom får sällan infektionsrelaterade problem och kan följas och föda enligt sedvanliga obstetriska riktlinjer (292)

SARS-CoV-2 infektion kan orsaka svår sjukdom hos den gravida kvinnan under andra hälften av graviditeten och postpartum. Det är viktigt att kritiskt sjuka gravida med sviktande vitalfunktioner snabbt tas om hand på ett adekvat sätt - avancerad intensivvård kan krävas. Det kan bli aktuellt att förlösa kvinnan i förtid på maternell indikation. Störst risk för svår sjukdom föreligger hos kvinnor med underliggande riskfaktorer: BMI >30, ålder >35 år,

kronisk hjärt-kärlsjukdom, diabetes I och II, kronisk lungsjukdom, lever- eller njursvikt samt tillstånd som innebär påverkan på immunförsvaret pga sjukdom eller behandling. För barnen finns en tydligt ökad risk för inläggning på neonatalavdelning och för neonatala andningsstörningar. Huvudsakligen är riskökningen kopplad till prematuritet. Intrauterin transmission av SARS-CoV-2 förekommer mycket sällan (292){Ahlberg, 2020 #31}{Allotey, 2020 #32}{Norman, 2021 #33}{graviditet, #34}

En central del av patofysiologin vid svår covid-19 infektion är relaterad till en ökad risk för tromboembolisk sjukdom. Dessutom innebär graviditet och postpartumperiod en ökad risk för trombos även hos kvinnor utan covid 19. Trombosprofylax är viktigt vid symtomgivande sjukdom, extra viktigt vid samtidig förekomst av riskfaktorer. Svensk förening för obstetrik och gynekologi (SFOG) har publicerat rekommendationer om trombosprofylax vid covid 19 hos gravida (www.sfog.se).

De mRNA-vaccin som är godkända i Sverige kan ges före, under och efter graviditet. Vaccinet skyddar mot svår sjukdom och därmed förtidsbörd {Stock, 2022 #35}. Kortikosteroider vid covid-19 sjukdom skall ges till gravida och ammande på sedvanliga indikationer (292){graviditet, #34}. Även behandling med monoklonala antikroppar och remdesivir har använts men stora kliniska studier saknas ännu.

Kunskapsläget kring covid-19-infektion vid graviditet förändras i snabb takt och aktuell information kan erhållas från kunskapsdatabasen INFPREG som innehåller kontinuerligt uppdaterad information {graviditet, #34}.

Uppföljning av patienter med covid-19

Kvarstående besvär efter covid-19 oavsett allvarlighetsgrad är i nuläget inte helt kartlagda, liksom de långsiktiga komplikationer som kan uppstå, men många studier inom fältet pågår (se kapitel Långvariga symtom vid covid-19). I väntan på mer data och studieresultat från dessa har tidigare erfarenheter kring uppföljning av allvarliga luftvägsinfektioner utgjort grunden till förslag på uppföljning av patienter med covid-19. Studier på patienter som genomgått SARS och MERS, har visat på ökad risk för fibrosutveckling och funktionsnedsättning (293, 294) av lungor. Detta har även beskrivits vid covid-19 (184) (295)) och bör beaktas vid uppföljning av covid-19 patienter. Trötthet, nedsatt kondition och reducerad muskelstyrka är också beskrivet efter sjukhusvårdad covid-19 (170) liksom långvarig kognitiv påverkan (296). Långdragen feber förekommer efter genomgången covid-19 och kan också behöva utredas för att inte förbise annan genes än postcovid. Det är inte ovanligt med åtminstone ett kvarvarande symtom 6 månader efter sjukhusvårdad covid-19 och för patienter som har haft svår lunginflammation är risken högre för kvarvarande påverkan på andning och lungvävnad (170, 295). Det samlade intrycket, baserat på klinisk erfarenhet och alltför studier i uppföljningsfas, är ändå att många kvarstående symtom och organpåverkan efter covid-19 förbättras över tid (se kapitel Långvariga symtom vid covid-19). Det bör ske en nivåstrukturerad av rehabiliteringsinsatser beroende på personens behov av rehabilitering och hjälpmedel. För att stärka kompetensen och styra rehabiliteringsinsatserna bör konsultation alternativt bedömning av specialist i rehabiliteringsmedicin ske när detta är lämpligt. Om högspecialiserade behov föreligger bör vården ges vid rehabiliteringsmedicinsk enhet. Arbetslivsinriktade rehabiliteringsinsatser bör övervägas så tidigt som möjligt.

Åtgärder av fysioterapeut och arbetsterapeut bör finnas med både under den akuta fasen och återhämtningsfasen. Med olika andningsövningar under sex veckor efter utskrivning sågs i en mindre randomiserad studie som inkluderade äldre patienter, en förbättring av lungfunktionen, fysiska gångförmågan, ökad livskvalitet och minskad ångest (297). Ytterligare stöd för effekt av hemövningar och reglerad träning sågs i en randomiserad studie bland patienter som sjukhusvårdats pga covid-19 och som ett par månader efter utskrivning upplevde kvarstående andningsbesvär av måttlig grad (mMRC 2-3 poäng), vilket var studiens inklusionskriterie (298).

Det kan finnas behov av uppföljning eller remittering för vidare rehabilitering till annan vårdnivå även för andra än de svårast sjuka covid-patienterna. Särskilda rehabiliteringsmedicinska specialistinsatser kan behövas vid komplexa och långdragna resttillstånd. Kunskapsstöd för rehabilitering i slutenvård respektive i primärvård finns på Socialstyrelsens webbsida {Socialstyrelsen, 2021 #365; Socialstyrelsen, 2020 #366; Socialstyrelsen, 2020 #367; Socialstyrelsen, 2020 #368}. Det finns ännu inget fastlagt evidensbaserat arbetssätt för att utreda, behandla och rehabilitera patienter med postcovid, men SBU har fått i uppdrag av regeringen att löpande utvärdera det vetenskapliga stödet för behandling och rehabilitering av dessa patienter. Resultat publiceras kontinuerligt - <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-bereder/postcovid-levande-oversikt/?pub=67383> - med planerad slutredovisning i augusti 2022. Flera regioner har etablerat en multidisciplinär postcovid mottagning för att möta det ökade behovet av handläggning av postcovid.

Nedanstående rekommendationer ska ses som förslag på lägsta nivå av uppföljning som kan vara aktuell efter sjukhusvårdad covid-19. Syftet med en planerad uppföljning är att stödja patienten under återhämtningsfasen och att identifiera nytillkomna eller långdragna symtom inklusive kognitiva besvär eller annan funktionsnedsättning, vilka kan kräva utredning och/eller rehabiliteringsinsatser.

Vid utskrivning från sjukhus

Vid utskrivning ska alla patienter som fortsatt bedöms vara i smittsam fas erhålla muntlig och skriftlig information (patientinformationsblad från Smittskydd) om smittsamhet och när patienten kan anses vara smittfri.

Patienter med pågående eller genomgångna lungsymptom rekommenderas genomföra ett standardiserat 6 minuters gångtest (med mätning av syremättnad, puls, blodtryck och andningsfrekvens vid fysisk ansträngning) för att bedöma graden av andningspåverkan vid ansträngning innan utskrivning. Specifika gränser för vilken grad av påverkan som kan accepteras saknas ännu och bör tills vidare utgå från en samlad klinisk bedömning, men det är rimligt att lägre saturationsnivåer (88–92 %) hos tidigare hjärt-/lungfriska tillfälligt kan tillåtas vid ansträngning och mobilisering i konvalescensfas.

Behovsinventering rekommenderas inför utskrivning för att identifiera eventuellt fortsatt vård- och rehabiliteringsbehov. Informera patienten om förväntad tid för återhämtningsfasen.

Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad, men ej krävt syrgasbehandling)

Uppföljning kan behövas om sjukhusvården föranletts av specifik organpåverkan såsom covid-19 relaterad perimyokardit, tromboembolisk sjukdom, meningoencefalit etc eller patienten har underliggande immunosuppression. I annat fall ska patienten informeras om att kontakta vården vid tecken på nytillkomna symtom som kan tala för komplikation till covid-19 eller om symtomen blir långdragna talande för postcovid.

Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad pga måttlig allmänpåverkan och mild pneumonit med lågt syrgasbehov)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

I många fall behövs ingen planerad uppföljning, men patienten ska informeras om att kontakta vården vid tecken på nytillkomna symtom som kan tala för komplikation till covid-19 eller om symtomen blir långdragna talande för postcovid. För vissa individer är planerad uppföljning mer lämpligt och kan ske via exempelvis telefonkontakt inom 2-4 veckor. I samband med detta ställningstagande till om behov finns för ytterligare uppföljning och utredning. Vårdnivå enligt lokala riktlinjer.

Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad pga uttalad allmänpåverkan och/eller högt syrgasbehov eller utbredda lunginfiltrat)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

Uppföljande kontakt (telefonkontakt, digitalt eller fysiskt besök) inom 2 veckor efter utskrivning.

Uppföljande återbesök efter 3 månader för en klinisk kontroll med provtagning baserat på under vårdtiden påverkade organsystem, samt beslut om ytterligare utredning och upprättande av plan för uppföljning baserat på kvarvarande symtom. Uppföljning inkluderar med fördel fysioterapeut.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 12 veckor (räknat från senaste radiologin), beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.*

Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård/långvarig (>2 veckor) intermediärvård med icke-invasiv ventilation

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

Uppföljande kontakt (telefonkontakt, digitalt eller fysiskt besök) inom 2 veckor efter utskrivning.

Uppföljande besök inom 3 månader för klinisk kontroll med provtagning baserat på under vårdtiden påverkade organsystem, samt beslut om ytterligare utredning och upprättande av plan för uppföljning. Uppföljning bör inkludera fysioterapeut.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 12 veckor, beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.

Uppföljning av patienter som haft en allvarlig/kritisk covid-19 behöver ofta individanpassa vad gäller ovanstående förslag och kan med fördel göras via ett multidisciplinärt team. Flera specialiteter bör tidigt kopplas in i patientens vård för att optimera återhämtning och rehabilitering. Vid utskrivning bör hälsoprofessioner (fysioterapeuter, arbetsterapeuter, logoped, dietist, psykolog och kurator) göra bedömning och lägga upp en plan kring rehabilitering och övrigt stöd. Data hittills visar att fysioterapeutens rehabilitering har flera positiva effekter.

Varje patient bör få en individuell plan för sin medicinska uppföljning, återhämtning och rehabilitering. Följande aspekter bör särskilt beaktas i uppföljningen av patient med kritisk covid-19, **men kan, med få undantag, behöva uppmärksammas för patient oavsett vårdnivå:**

- Beroende på grad av lungpåverkan bör lungfunktionstester (t ex spirometri, gångtest) inkluderas.
- Vid lungembolier eller annan tromboembolisk sjukdom bör koagulationsspecialist konsulteras och plan för uppföljning och ytterligare utredning görs.
- Neurologiska komplikationer inklusive critical illness myopati efter intensivvård och smärttillstånd efter allvarlig covid-19 bör beaktas och vid behov kontakt tas med neurolog och/eller smärtläkare.
- Vid besvärande anosmi/parosmi rekommenderas kontakt med öron-näsa-hals.
- Kardiologiska komplikationer som hjärtsvikt efter genomgången myokardit och posturalt ortostatiskt takykardisyndrom (POTS). Uppföljning och utredning i samråd med kardiolog.
- Konsultation och erbjudande om bedömning och uppföljning avseende psykiatriska komplikationer, t.ex. depression, ångest och PTSD.
- Kognitiv påverkan eller andra tecken på störd högre cerebral funktion (t. ex. exekutiv funktion, perception, omdöme) kan behöva utredning och rehabiliteringsinsatser samt ha inverkan på t. ex. förmågan att framföra motorfordon efter genomgången covid-19.

Neurologiska och psykiatriska symptom kan hos patient som genomgått kritisk covid-19 överskuggas av respiratoriska och muskulära symtom under tidig konvalescens fas. Kunskapsläget är oklart gällande hur länge restsymptom kan behöva följas upp.

Sjukpenning och smittbärrpenning

För de patienter som är i arbetsför ålder bör den arbetslivsinriktade rehabiliteringen synkroniseras med den medicinska rehabiliteringen i ett tidigt skede. Vid behov av sjukskrivning kan kommunikation med arbetsgivare och andra relevanta aktörer, som till exempel Försäkringskassan behövas. Socialstyrelsen har tagit fram försäkringsmedicinskt beslutsstöd vid covid-19 efter IVA-vård med respiratorbehandling (299).

* Radiologisk uppföljning: Solitära eller multipla rundhårdar i lungorna är vanliga radiologiska bifynd. Handläggning bör ske enligt nationellt vårdprogram för lungcancer: Små nodulära förändringar - RCC Kunskapsbanken (cancercentrum.se)

Sammanfattning

Uppföljning av patient med mild-måttlig covid-19 med eller utan lågt syrgasbehov:

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulantia. I typfallet behövs ingen specifik uppföljning, men patienten ska informeras om att kontakta vården vid tecken på nytillkomna symtom som kan tala för komplikation till covid-19 eller om symtomen blir långdragna talande för postcovid.

Uppföljning av patient med svår covid-19:

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulantia. Vårdkontakt inom 2 veckor efter utskrivning. Återbesök efter 3 månader med provtagning och eventuellt radiologi och bedömning av fysioterapeut med lungfunktionstest.

Uppföljning av patient med kritisk covid-19 (svår respiratorisk svikt/cirk chock/multiorgansvikt):

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulantia. Vårdkontakt inom 2 veckor efter utskrivning. Återbesök inom 3 månader med provtagning, oftast kontroll med radiologi och bedömning av fysioterapeut med lungfunktionstest. Individanpassad och multidisciplinär handläggning rekommenderas för att optimera återhämtning och rehabilitering.

Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer

Sammanfattning

Indikation för egenvård i hemmet: Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

Indikation för slutenvård: Behov av sjukhusvård uppstår vanligen dag 7–10 eller senare i sjukdomsförloppet till följd av syrgaskrävande hypoxi. Sjukhusvård bör övervägas vid något av följande; allmänpåverkan, AF>24/min eller nytillkommen vilo/ansträngningsdyspné, saturation <94 % hos icke-kroniskt lungsjuka, eller annan akut organsvikt.

Covid-19 inom hemsjukvård/Särskilt boende: Särskild uppmärksamhet avseende tidig diagnos bör ges till riskgrupper exempelvis äldre, multisjuka samt vårdtagare med riskfaktorer inom gruppboenden då dessa individer har högre risk för allvarlig sjukdom.

Diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från övre luftvägar bör alltid ske vid misstänkt covid-19 inom samtliga vårdnivåer. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer.

Förhållningssätt för att undvika smittspridning: Smittskyddsåtgärder på samhällsnivå lättades väsentligt 9 februari 2022. Smittade personer ska stanna hemma under tiden de är sjuka för att minska smittspridning. Tiden då risk att smitta andra kan behöva förlängas med hänsyn tagen till vaccinationsstatus och om personen befinner sig i en känslig miljö (t ex sjukhus, SÄBO) (ref FHMs Vägledning bedömning av smittsamhet). Inom vård och omsorg ska vårdgivaren säkerställa att personalen är utbildad om smittvägar för covid-19 och har möjlighet att använda arbetssätt och personlig skyddsutrustning som förhindrar smittspridning.

Personer med misstänkt covid-19 i hemmet

Klinisk bedömning och Handläggning

Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

Personer som upplever försämring med allmänpåverkan och ansträngningsdyspné (inträffar oftast 7–10 dagar efter symtomdebut) bör bedömas av läkare.

Mikrobiologisk diagnostik

Det bör ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR-analys vid misstanke om covid-19. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas.

Förhållningssätt för att undvika smittspridning: Smittskyddsåtgärder på samhällsnivå lättades väsentligt 9 februari 2022. Smittade personer rekommenderas stanna hemma under tiden de är sjuka för att minska smittspridning.

Patienter med misstänkt covid-19 vid besök i primärvård

Klinisk bedömning och handläggning:

Det finns under 2022 stort behov av att kunna ge god vård till patienter där bedömningar och vård har fördröjts under pandemin. Därför bör handläggning av patienter med misstänkt covid-19 återgå till mer normala principer för handläggning av misstänkta luftvägsinfektioner. Den kliniska bedömningen ska ha starkt fokus på att bedöma klinisk svårighetsgrad. Varningstecken som bör föranleda ställningstagande till sjukhusvård:

- Allmänpåverkan
- Andningsfrekvens >24/min vid upprepade mätning eller nyttillkommen vilo/ansträngningsdyspné
- SaO₂<94 %* vid luftandning
- Andra symtom talande för allvarlig infektionssjukdom

Lungemboli bör övervägas som differentialdiagnos vid hastigt försämrade andning.

*tidigare lungfriska

Mikrobiologisk diagnostik

Det bör ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR-analys vid misstanke om covid-19. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. Prover från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas. Upprepade provtagningar med PCR från övre luftvägar rekommenderas inte efter att covid-19 har bekräftats. Beslut om det finns behov av att kunna testa för andra luftvägsvirus fattas lokalt.

Trombosprofylax

Vetenskapligt underlag för rekommendation av trombosprofylax vid handläggning av sjukdom i öppen vård saknas. Trombosprofylax kan övervägas efter individuell bedömning vid samtidig förekomst av riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom.

Antiviral behandling

Monoklonala antikroppar eller andra antivirala läkemedel kan övervägas till seronegativa patienter med kort sjukdomsduration och mycket hög risk för svår sjukdom samt till patienter med uttalad B-cellsdefekt, speciellt vid pågående rituximabbehandling eller annan grav immunsuppression.

Vårdhygieniskt förhållningssätt:

Vårdprogrammet rekommenderar att vårdpersonal och patienter som kan tolerera detta fortsätter använda kontinuerligt kirurgiskt munskydd i vårdlokaler och väntrum så länge samhällsspridningen av covid-19 bedöms vara hög av regional smittskyddsmyndighet. Även rekommendation att systematisk efterfråga symtom på luftvägsinfektion för att tidigt identifiera potentiellt smittsamma patienter kvarstår. Vårdpersonal ska fortsatt stanna hemma när de är sjuka. Arbetssättet att hålla fysiskt avstånd används i situationer när det är möjligt och fokus ska behållas på att vårdpersonal arbetar enligt basala hygienrutiner i alla patientmöten. Vårdgivaren ska säkerställa att vårdlokalerna uppfyller vårdgivarens egna funktionskrav inklusive ventilation så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning under pågående pandemi och under framtida säsongsepidemier av luftvägsvirus.

Vårdprogrammets lathund för arbetssätt och val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 återfinns i Tabell 1.

Vårdtagare med misstänkt och bekräftad covid-19 i kommunal vård och omsorg

Klinisk bedömning och handläggning

Dödligheten i covid-19 är fortsatt högre bland personer med multipla riskfaktorer med boende inom kommunal vård och omsorg än i bland personer i allmänheten. Vaccinationsinsatserna har kraftigt minskat risken för svår sjukdom men det är fortsatt av stor vikt att tidigt uppmärksamma symtom som inger misstanke om covid-19 hos personer inom kommunal vård och omsorg. Symtomen kan vara ospecifika och otydliga, med förändrat mentalt status som enda symptom (300, 301). Socialstyrelsen har utfärdat rekommendationer för arbetssätt i kommunal hälso- och sjukvård (302).

Mikrobiologisk diagnostik

Det bör ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR-analys vid misstanke om covid-19. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. Prover från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas. Om vårdtagare provtas sent i förloppet (>7 dagar från symptomdebut) kan antikroppsanalys (IgG) övervägas i tillägg till PCR-analys. Upprepad provtagning med PCR från övre luftvägar rekommenderas inte efter att covid-19 har bekräftats.

Trombosprofylax

Trombosprofylax bör övervägas till vårdtagare med en allvarligare sjukdomsbild och immobilisering eller med riskfaktorer för tromboembolisk sjukdom. Lungemboli bör övervägas som differentialdiagnos vid hastigt försämrad andning.

Antibiotikabehandling

Det är ovanligt med samtidiga bakteriella infektioner vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotika sällan är indicerat initialt (153).

Antiviral behandling

Antiviral behandling kan övervägas till seronegativa patienter med kort sjukdomsduration och mycket hög risk för svår sjukdom samt till patienter med uttalad b-cellsdefekt, speciellt vid pågående rituximabbehandling.

Steroider

Dexametason (alternativt betametason) bör övervägas vid måttlig/svår sjukdom med hypoxi och syrgasbehov.

Vårdhygieniskt förhållningssätt och utbrottshantering

Enskilda fall av covid-19 bland brukare och personal inom kommunal vård och omsorg är inte längre en signal för mycket omfattande vårdhygieniska åtgärder som berör många personer.

Vårdprogrammet rekommenderar att fokusera på att förebygga utbrott med spridning till många personer inom kommunal vård och omsorg. Att bryta pågående smittkedjor och förebygga framtida smittspridning ska prioriteras före att kartlägga redan inträffad smittspridning. Vårdprogrammet rekommenderar att nedanstående åtgärder vidtas vid utbrott. Etablera också dialog mellan verksamhetsansvarig chef och lokal eller regional expertis på utbrottshantering.

1. Snabb kartläggning av omfattningen med symtomscreening bland patienter/brukare
2. Säkerställ att smittförebyggande arbetssätt inklusive användning av skyddsutrustning inklusive kontinuerligt kirurgiskt munskydd är kända och används av vårdpersonalen
3. Säkerställ att isolering och kohortning används i så stor utsträckning som bedöms möjligt utifrån verksamhetens art
4. Säkerställ att god vård kan fortsätta att bedrivas på vårdenheten och ta hänsyn till de negativa konsekvenser som utbrottshantering kan medföra
5. Besluta i vilken grad bred diagnostisk testning och upprepade testning av möjligt exponerade ska användas för att hantera utbrottet
6. Besluta om upprepade testning av asymtomatiska personer ska användas för att hantera utbrottet

Vårdprogrammet rekommenderar att vårdpersonal fortsätter att använda kontinuerligt kirurgiskt munskydd i vårdlokaler för att förebygga smittspridning från personal utan symptom så länge samhällsspridningen av covid-19 bedöms vara hög av regional smittskyddsmyndighet. Vårdpersonal ska fortsatt stanna hemma när de är sjuka. Arbetssättet att hålla fysiskt avstånd används i situationer när det är möjligt och ett starkt fokus ska behållas på att vårdpersonal arbetar enligt basala hygienrutiner. Vårdgivaren ska säkerställa att vårdlokalerna uppfyller vårdgivarens egna funktionskrav inklusive ventilation så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning under pågående pandemi och under framtida säsongsepidemier av luftvägsvirus.

Vårdprogrammets lathund för arbetssätt och val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 återfinns i Tabell 1.

Patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 som söker eller remitteras till akutmottagning eller vårdas på sjukhus

Klinisk bedömning och indikation för slutenvård

En samlad bedömning av patienten med värdering av riskfaktorer och klinisk bild skall alltid genomföras.

Varningstecken som bör föranleda ställningstagande till sjukhusvård:

- Allmänpåverkan
- Andningsfrekvens >24/min vid upprepad mätning eller nyttillkommen vilo/ansträngningsdyspné
- SaO₂<94 %* vid luftandning
- Andra sviktande organsystem, exempelvis cirkulatorisk svikt eller akut sviktande njurfunktion

Behov av slutenvård är vanligare >7 dagar efter symtomdebut. En försämring som sker senare i sjukdomsförloppet stärker indikation för sjukhusvård. Lungemboli bör övervägas som differentialdiagnos vid hastigt försämrade andning. Andra differentialdiagnoser skall alltid övervägas.

*tidigare lungfriska

Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning

Om saturationsmål ej uppnås med 15L syrgas/min alternativt om initial saturation är <80 % på rumsluft eller vid kraftig allmänpåverkan bör intermediärvård*/intensivvård övervägas.

Vid försämring under pågående slutenvård och om saturationsmål inte uppnås med den mest avancerade formen av syrgasbehandling som enligt lokala rutiner används på vårdavdelning, exempelvis höglödessyrgasbehandling med FIO₂ ≥50 % och flödesinställning 40L/min, alternativt tecken till uttröttnings/subjektiv försämring med snabbt ökande syrgasbehov bör intermediärvård*/intensivvård övervägas.

*konsensusdefinition av intermediärvård saknas, här avses vårdenhet med högre personaltäthet och möjlighet till kontinuerlig övervakning av vitalparametrar och möjlighet till t.ex. non-invasiv ventilation eller höglödessyrgasbehandling

Mikrobiologisk diagnostik

Patient med misstänkt covid-19 och behov av sjukhusvård skall provtas med PCR-analys för SARS-CoV-2. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. Diagnostik bör finnas tillgänglig dygnet runt och korta svarstider bör eftersträvas. Prover från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas i första hand. Om initialt test är negativt, men det finns en tydlig klinisk misstanke, bör nytt prov från nedre luftvägar (till exempel sputum) analyseras. Om patienten söker sent i förloppet (>7 dagar från symtomdebut) kan antikroppsanalys (IgG) övervägas. Upprepad provtagning med PCR från övre luftvägar rekommenderas inte efter att covid-19 har bekräftats.

Övrig laboratoriediagnostik

Enligt lokala riktlinjer/differentialdiagnostiska behov.

Radiologisk diagnostik

CT thorax är känsligare än slätröntgen av lungor för att upptäcka typiska radiologiska förändringar och är indicerat vid misstanke om lungemboli eller om utfallet av undersökningen påverkar patientens vård och behandling.

Trombosprofylax

Trombosprofylax skall ges till patienter med bekräftad covid-19 vid sjukhusvård om inte kontraindikationer föreligger.

Antibiotikabehandling

Det är ovanligt med samtidiga bakteriella infektioner vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotika sällan är indicerat initialt (153).

Antiviral behandling

Monoklonala antikroppar kan övervägas till seronegativa patienter med kort sjukdomsduration och mycket hög risk för svår sjukdom samt till patienter med uttalad b-cellsdefekt, speciellt vid pågående rituximabbehandling.

Remdesivir kan även övervägas tidigt i förloppet till sjukhusvårdade patienter med hypoxi och behov av syrgasbehandling.

Steroider

Dexametason (alternativt betametason) bör övervägas vid måttlig/svår sjukdom med hypoxi och syrgasbehov.

Annan immunmodulation

Baracitinib eller tocilizumab bör övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation.

Vårdhygieniskt förhållningssätt

Fysiskt avstånd mellan personer i samma vårdlokal och ett arbetssätt med sortering av patienter efter misstänkt smittsamhet är fortsatt viktiga förebyggande patient- och personalsäkerhetsåtgärder inom akutsjukvård under senare delen av covid-19 pandemin. Samma principer kan användas inom ambulanssjukvården inklusive ambulansflyget enligt regionala rutiner och nationella riktlinjer. Tidig identifiering av misstänkt smittsamma patienter ska leda till att inte andra patienter smittas. Screening med snabba test för SARS-CoV-2, till exempel antigenester, kan fortsatt användas för att identifiera potentiellt smittsamma patienter som söker akutvård av annan orsak än covid-19 men bör avslutas när samhällsspridningen minskat. Sådan allmän screening blir ineffektiv och kan

leda till mer skada än nytta när samhällspridningen är låg genom att fördröja vård och felaktigt identifiera patienter som smittsamma. Vårdprogrammet rekommenderar att vårdpersonal och patienter som kan tolerera detta fortsätter använda kontinuerligt kirurgiskt munskydd i vårdlokaler och väntrum att så länge samhällspridningen av covid-19 bedöms vara hög av regional smittskyddsmyndighet. Vårdpersonal ska fortsatt stanna hemma när de är sjuka. Fokus ska behållas på att vårdpersonal arbetar enligt basala hygienrutiner i alla patientmöten. Det åligger vårdgivaren att säkerställa att vårdlokalerna uppfyller de funktionskrav som ställs på vårdlokaler inklusive krav på prestanda och kontroll minst var tredje år av ventilationen i lokalerna så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning. Vårdprogrammets lathund för arbetssätt och val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 återfinns i Tabell 1.

Arbetssätt och skyddsutrustning	Vårdåtgärd på nära avstånd utan risk för kontakt med kroppsvätskor (t.ex. kontroll vitalparametrar)	Vårdåtgärd hos patient med hög smittsamhet (nyligen insjuknad eller svår/kritisk covid-19 och hosta)	Vårdåtgärd med risk för aerosolbildning (t.ex. HLR, CPAP, BiPAP, endotrakeal intubation)
Basala hygienrutiner	JA ✓	JA ✓	JA ✓
Visir/Skydds-glasögon	JA ✓	JA ✓	JA ✓
Kirurgiskt munskydd	JA ✓	JA ✓	NEJ ✗
Andningsskydd FFP2/FFP3	JA ✓*	JA ✓	JA ✓

Tabell 1

Lathund för arbetssätt och val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 i några typiska vårdssituationer. Grön bock indikerar "ska användas" och kryss "ska inte användas". Det görs i lathunden inte skillnad mellan utrustning som tillverkare certifierat som medicinteknisk utrustning respektive personlig skyddsutrustning.

* Andningsskydd kan utifrån lokal riskbedömning i vissa verksamheter ersätta kirurgiskt munskydd till exempel på avdelningar med mycket vård ansikte mot ansikte, aerosolbildande procedurer eller långa expositionstider för nyinsjuknade patienter med covid-19.

Tack

Stort tack för kommentarer och synpunkter som inkommit i remissvar. De har varit till stor hjälp för att förbättra dokumentet. Nedanstående föreningar, organisationer och myndigheter har lämnat synpunkter.

Svensk Förening för Klinisk Kemi, Svensk Internmedicinsk förening, Svensk förening för Akutsjukvård, Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård, Svensk förening för Allmänmedicin, Nationella Strama, NPO Lung- och allergisjukdomar, Svensk Lungmedicinsk förening, Svensk Reumatologisk Förening, Svensk Förening för Vårdhygien, Svensk Förening för Hypertoni, Svensk Förening för Diabetologi, Svenska Endokrinologföreningen, Svensk Urologisk Förening, Nationella Programområden genom NPO Infektionssjukdomar, Sektionen för Läkemedelslära, Svenska Kardiologföreningen, Svenska Läkaresällskapet, Smittskyddsläkarföreningen, Svensk Förening för Rehabiliteringsmedicin, Intresseföreningen för Infektionssjuksköterskor, Referensgruppen för antiviral terapi, Svenska Smärtläkarföreningen, NPO rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin, Svensk Förening för Medicinsk Radiologi, Svensk Förening för Thoraxradiologi, Svensk Förening för Hematologi, Svensk Förening för Radiofysik, Svenska Neurologföreningen, Svensk Förening för Hypertoni, Stroke och Vaskulär medicin, Svensk Ortopedisk Förening, Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi, Svensk Gastroenterologisk Förening, Svensk Förening för Otorhinolaryngologi, Huvud- och Halskirurgi, Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten.

Svenska läkaresällskapet har bistått med utskick av remissversion.

Socialstyrelsen har bistått med synpunkter på dokumentets struktur och omfattning.

Copyright 2022 Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi. Dokumentet kan användas om källhänvisning görs.

Mediahuset i Göteborg har redigerat dokumentet.

Referenser

1. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020;182(5):1284-94 e9.
2. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50-4.
3. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-2.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of V. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536-44.
5. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*. 2021;29(1):44-57 e9.
6. WHO. Tracking SARS-CoV-2 variants. Accessed 9 March 2022.
7. Grabowski FKM, Lipniacki T. Omicron strain spreads with the doubling time of 3.2—3.6 days in South Africa province of Gauteng that achieved herd immunity to Delta variant. *medRxiv* 2021120821267494; doi: <https://doi.org/10.1101/2021120821267494>. 2021.
8. Lyngse FM, LH; Denwood ,MJ; Christiansen, LE; Møller, CH; Skov, RL, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. *medRxiv* 2021:2021122721268278. 2021.
9. Puhach O AK, Hulo N, Sattoune-Roche P, Genecand C, Iten A, et al. . Infectious viral load in unvaccinated and vaccinated patients infected with SARS-CoV-2 WT, Delta and Omicron. *medRxiv* 2022:2022011022269010.
10. Butt AA, Dargham SR, Chemaitelly H, Al Khal A, Tang P, Hasan MR, et al. Severity of Illness in Persons Infected With the SARS-CoV-2 Delta Variant vs Beta Variant in Qatar. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):197-205.
11. Folkhälsomyndigheten. Helgenomsekvensering av svenska SARS-CoV-2 som orsakar covid-19, del 6 [Internet]. [cited 2022 Jan 19]. .
12. Viana R, Moyo S, Amoako DG, Tegally H, Scheepers C, Althaus CL, et al. Rapid epidemic expansion of the SARS-CoV-2 Omicron variant in southern Africa. *Nature*. 2022.
13. ECDC. Weekly epidemiological update: Omicron variant of concern (VOC) – week 2 (data as of 20 January 2022) EU/EEA (europa.eu)
14. Muik A, Lui BG, Wallisch AK, Bacher M, Muhl J, Reinholz J, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron by BNT162b2 mRNA vaccine-elicited human sera. *Science*. 2022;375(6581):678-80.
15. Agency EM. Preliminary data indicate COVID-19 vaccines remain effective against severe disease and hospitalisation caused by the Omicron variant | European Medicines Agency (europa.eu)
16. England PH. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing: Update on hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) 31 December 2021
17. Eggink D AS, Vennema H, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemynck B, et al. . Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron compared to Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November to 19 December 2021. *medRxiv* 2021:2021122021268121. 2021.
18. Lopez Bernal J, Gower C, Andrews N, Public Health England Delta Variant Vaccine Effectiveness Study G. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *Reply. N Engl J Med*. 2021;385(25):e92.
19. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med*. 2022.
20. Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker LG, Gray G. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med*. 2022;386(5):494-6.
21. Gray GE CS, Garrett N, Goga A, Champion J, Zylstra M, et al. Vaccine effectiveness against hospital admission in South African health care workers who received a homologous booster of Ad26.COV2 during an Omicron COVID19 wave: Preliminary Results of the Sisonke 2 Study. . *medRxiv* 2021:2021122821268436.

22. Andrews N SJ, Kirsebom F, Toffa S, Rieckard T, Gallagher E, et al. Effectiveness of Andrews et al) COVID-19 vaccines against the Omicron (B.1.1.529) variant of concern. . medRxiv 2021:2021121421267615.
23. Hansen CH SA, Moustsen-Helm IR, Emborg H-D, Krause TG, Mølbak K, et al. . Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. . medRxiv 2021:2021122021267966.
24. CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 5]. 2021.
25. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1443.
26. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? *Indoor Air*. 2006;16(5):335-47.
27. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect*. 2011;62(1):1-13.
28. Xie X, Li Y, Chwang AT, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air*. 2007;17(3):211-25.
29. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
30. Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhang Z, Wang H, et al. Coronavirus Disease 2019 Patients in Earlier Stages Exhaled Millions of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Per Hour. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):e652-e4.
31. Coleman KK, Tay DJW, Sen Tan K, Ong SWX, Son TT, Koh MH, et al. Viral Load of SARS-CoV-2 in Respiratory Aerosols Emitted by COVID-19 Patients while Breathing, Talking, and Singing. *Clin Infect Dis*. 2021.
32. Adenaiye OO, Lai J, de Mesquita PJB, Hong F, Youssefi S, German J, et al. Infectious SARS-CoV-2 in Exhaled Aerosols and Efficacy of Masks During Early Mild Infection. *Clin Infect Dis*. 2021.
33. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice - Skagit County, Washington, March 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(19):606-10.
34. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Cheng P, Ling H, et al. Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant. *Build Environ*. 2021;196:107788.
35. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(12):1665-71.
36. Katelaris AL, Wells J, Clark P, Norton S, Rockett R, Arnott A, et al. Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(6):1677-80.
37. Lednicky JA, Lauzard M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020;100:476-82.
38. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Meno Garcia D, Kinross J, et al. Investigating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Surface and Air Contamination in an Acute Healthcare Setting During the Peak of the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in London. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1870-e7.
39. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep*. 2020;10(1):12732.
40. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Gali NK, Sun L, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020;582(7813):557-60.
41. Dinoi A, Feltracco M, Chirizzi D, Trabucco S, Conte M, Gregoris E, et al. A review on measurements of SARS-CoV-2 genetic material in air in outdoor and indoor environments: Implication for airborne transmission. *Sci Total Environ*. 2022;809:151137.
42. Control ECfDPa. Heating, ventilation and air-conditioning systems in the context of COVID-19 - First update. 10 November 2020. Stockholm: ECDC; 2020.
43. Qian H, Miao T, Liu L, Zheng X, Luo D, Li Y. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air*. 2021;31(3):639-45.

44. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) From a Symptomatic Patient. *JAMA*. 2020;323(16):1610-2.
45. Wu S, Wang Y, Jin X, Tian J, Liu J, Mao Y. Environmental contamination by SARS-CoV-2 in a designated hospital for coronavirus disease 2019. *Am J Infect Control*. 2020;48(8):910-4.
46. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1583-91.
47. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1564-7.
48. Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Role of the Healthcare Surface Environment in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission and Potential Control Measures. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):2052-61.
49. Warren BG, Nelson A, Barrett A, Addison B, Graves A, Binder R, et al. SARS-CoV-2 Environmental contamination in hospital rooms is uncommon using viral culture techniques. *Clin Infect Dis*. 2022.
50. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, Fung K, Choy KT, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834-8.
51. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.
52. SBU. Aerosolgenererande arbetsmoment inom hälso- och sjukvård, tandvård och socialtjänst. Stockholm; 2020. Contract No.: Dnr. 4.3-13397/2020.
53. Hamilton F, Arnold D, Bzdek BR, Dodd J, group A, Reid J, et al. Aerosol generating procedures: are they of relevance for transmission of SARS-CoV-2? *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):687-9.
54. Thuresson S, Fraenkel CJ, Sasinovich S, Soldemyr J, Widell A, Medstrand P, et al. Airborne SARS-CoV-2 in hospitals - effects of aerosol-generating procedures, HEPA-filtration units, patient viral load and physical distance. *Clin Infect Dis*. 2022.
55. Control ECfDPa. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings – Sixth update 9 Feb 2021. Stockholm: ECDC; 2021. p. 27.
56. upplysningstjänst Ss. Risk för smittspridning vid behandling med icke-invasiv ventilering med CPAP eller BiPAP. Stockholm; 2020. Contract No.: UT202020.
57. upplysningstjänst Ss. Risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrima. 2020.
58. Jansen L, Tegomoh B, Lange K, Showalter K, Figliomeni J, Abdalhamid B, et al. Investigation of a SARS-CoV-2 B.1.1.529 (Omicron) Variant Cluster - Nebraska, November-December 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(5152):1782-4.
59. Headquarters W. Enhancing response to Omicron SARS-CoV-2 variant: Technical brief and priority actions for Member States. Update #6. Geneva: World Health Organization; 2022 21 January.
60. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wijgert J, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020;5(8):e452-e9.
61. Headquarters W. Contact tracing and quarantine in the context of the Omicron SARS-CoV-2 variant - Interim guidance 17 Feb 2022. WHO/2019-nCoV/Contact_tracing_and_quarantine/Omicron_variant/2022.1 ed: World Health Organization; 2022. p. 9.
62. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Muller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
63. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2081-90.
64. van Kampen JJA, van de Vijver D, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun*. 2021;12(1):267.

65. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020;180(9):1156-63.
66. Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, Pandey A, Shoukat A, Singer BH, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117(30):17513-5.
67. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241536.
68. Bushman M, Worby C, Chang HH, Kraemer MUG, Hanage WP. Transmission of SARS-CoV-2 before and after symptom onset: impact of nonpharmaceutical interventions in China. *Eur J Epidemiol.* 2021;36(4):429-39.
69. Folkhälsomyndigheten. Vägledning om smittsamhetsbedömning vid covid-19. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2022. p. 16.
70. Control ECfDPa. COVID-19 clusters and outbreaks in occupational settings in the EU/EEA and the UK. 2020.
71. Hashan MR, Smoll N, King C, Ockenden-Muldoon H, Walker J, Wattiaux A, et al. Epidemiology and clinical features of COVID-19 outbreaks in aged care facilities: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;33:100771.
72. Magnusson K, Nygard K, Methi F, Vold L, Telle K. Occupational risk of COVID-19 in the first versus second epidemic wave in Norway, 2020. *Euro Surveill.* 2021;26(40).
73. Folkhälsomyndigheten. Förekomst av covid-19 i olika yrkeskategorier – delrapport 2 - Bekräftade covid-19 fall i Sverige 13 mars – 15 december. Stockholm; 2021. Contract No.: 21028.
74. Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ.* 2020;371:m3582.
75. Rudberg AS, Havervall S, Manberg A, Jernbom Falk A, Aguilera K, Ng H, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun.* 2020;11(1):5064.
76. Lidstrom AK, Sund F, Albinsson B, Lindback J, Westman G. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden. *Ups J Med Sci.* 2020;125(4):305-10.
77. Folkhälsomyndigheten. Åtgärder mot spridning av covid-19 - rekommendationer till vård, tandvård och omsorg, version 4. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2022. p. 6.
78. Care DoHaS, Wales PH, Ireland PHAN, Scotland NNS, Agency UHS, England N. Infection prevention and control for seasonal respiratory infections in health and care settings (including SARS-CoV-2) for winter 2021 to 2022. London: UK Health Security Agency (UKHSA); 2022.
79. Niemi Birgerdotter L, Strandberg U. Så förbättras verksamhetens arbetsmiljö - Vägledning till Arbetsmiljöverkets föreskrifter om systematiskt arbetsmiljöarbete, AFS 2001:1. Marianne HAT, editor. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2018. 86 p.
80. Scotland A. Rapid review of the literature: Assessing the infection prevention and control measures for the prevention and management of COVID-19 in health and care settings, version 23: 07 February 2022. Glasgow; 2022.
81. Control ECfDPa. Considerations for the use of face masks in the community in the context of the SARS-CoV-2 Omicron variant of concern. Stockholm; 2022 7 February.
82. Ferris M, Ferris R, Workman C, O'Connor E, Enoch DA, Goldesgeyme E, et al. Efficacy of FFP3 respirators for prevention of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers. *Elife.* 2021;10.
83. Haller S, Güsewell S, Egger T, Scanferla G, Thoma R, Leal-Neto OB, et al. Impact of respirator versus surgical masks on SARS-CoV-2 acquisition in healthcare workers: a prospective multicentre cohort. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2022;11(1):27.
84. Headquarters W. COVID-19 infection prevention and control living guideline: mask use in community settings, 22 December 2021. WHO/2019-nCoV/IPC_masks/2021.1 ed. Geneva: World Health Organization; 2021. p. 42.
85. Khunti K. What is the efficacy of eye protection equipment compared to no eye protection equipment in preventing transmission of COVID-19-type respiratory illnesses in primary and community care? Leicester: Centre for Evidence Based Medicine; 2020 [3.4.20:]

86. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2016;10(4):268-90.
87. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda JV, Beezhold DH. Efficacy of face shields against cough aerosol droplets from a cough simulator. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(8):509-18.
88. Byambasuren O, Beller E, Clark J, Collignon P, Glasziou P. The effect of eye protection on SARS-CoV-2 transmission: a systematic review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):156.
89. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;5:CD011621.
90. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;11:CD006207.
91. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(7):CD006207.
92. Stratil JM, Biallas RL, Burns J, Arnold L, Geffert K, Kunzler AM, et al. Non-pharmacological measures implemented in the setting of long-term care facilities to prevent SARS-CoV-2 infections and their consequences: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9:CD015085.
93. BOV A. Bygghälsan och Vårdhygien - Vårdhygieniska aspekter vid ny- och ombyggnation samt renovering av vårdlokaler, 3:e upplagan. Sverige; 2016.
94. Boverkets föreskrifter om ändring av verkets föreskrifter och allmänna råd (2011:16) om funktionskontroll av ventilationssystem och certifiering av sakkunniga funktionskontrollanter, (2017).
95. Hälso- och sjukvårdslag (2017:30), (2017).
96. Arbetsplatsens utformning, (2020).
97. Folkhälsomyndighetens allmänna råd om ventilation, (2014).
98. Gandra P, Maussier V, Nutsos M. Program för teknisk standard (PTS) - Locum Bilaga 1 – Minimikrav på luftflöden Stockholm: Locum AB; 2018 [Available from: <https://test.ptsforum.se/> https://www.locum.se/globalassets/global/3.verktygen/styrdokument-fastigheter/tekniska-anvisningar/57.-luftbehandlingssystem/bilaga-1---minimikrav-for-luftflode_18-03-19.pdf.
99. Östlund M. Minimikrav på luftväxling. Utg 12. 12 ed. Stockholm: Svensk Byggtjänst; 2021.
100. Briggs A, Flawn Orpana L. Energiberäkning av äldreboenden – branschgemensam tolkning av Boverkets krav. Svenska byggbranschens utvecklingsfond; 2020. Contract No.: 2021:13741.
101. Folkhälsomyndigheten. Provtagningsindikation för påvisning av pågående covid-19. Citerad 9 mars 2021.
102. ECDC. Diagnostic testing and screening for SARS-CoV-2
103. Ginocchio CC MA. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. *Journal of Clinical Microbiology* 2011 Vol 49, p S44–8 Available from: . 2011.
104. Vermeiren C, Marchand-Senecal X, Sheldrake E, Bulir D, Smieja M, Chong S, et al. Comparison of Copan ESwab and FLOQSwab for COVID-19 Diagnosis: Working around a Supply Shortage. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).
105. Avaniss-Aghajani E, Sarkissian A, Fernando F, Avaniss-Aghajani A. Validation of the Hologic Aptima Unisex and Multitest Specimen Collection Kits Used for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens (Aptima Swabs) for Collection of Samples from SARS-CoV-2-Infected Patients. *J Clin Microbiol*. 2020;58(8).
106. Summer S, Schmidt R, Herdina AN, Krickl I, Madner J, Greiner G, et al. Detection of SARS-CoV-2 by real-time PCR under challenging pre-analytical conditions reveals independence of swab media and cooling chain. *Sci Rep*. 2021;11(1):13592.
107. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3).
108. Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1233-45.
109. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol*. 2020;58(6).

110. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang ML, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8).
111. Badu K, Oyebola K, Zahouli JZB, Fagbamigbe AF, de Souza DK, Dukhi N, et al. SARS-CoV-2 Viral Shedding and Transmission Dynamics: Implications of WHO COVID-19 Discharge Guidelines. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:648660.
112. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med.* 2022;27(1):33-45.
113. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):3-5.
114. Eggink D, Andeweg SP, Vennema H, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemynck B, et al. Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(4).
115. Signorini L, Dolci M, Castelnuevo N, Crespi L, Incorvaia B, Bagnoli P, et al. Longitudinal, virological, and serological assessment of hospitalized COVID-19 patients. *J Neurovirol.* 2022.
116. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;34(5):330-5.
117. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care.* 2020;24(1):170.
118. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson LM, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021;223(1):15-8.
119. Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, Hammas B, Grabbe M, Dillner J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA in Serum as Predictor of Severe Outcome in Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2995-e3001.
120. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.
121. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020;11(1):5493.
122. Bermejo-Martin JF, Gonzalez-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Dominguez-Gil M, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):691.
123. ECDC. VOC SARS-CoV-2 variants of concern as of 13 January 2022 (europa.eu)
124. Folkhälsomyndigheten. SARS-Cov-2 – mikrobiell övervakning. Accessed 5th March 2022. 2022.
125. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Ditttrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705.
126. Wagenhauser I, Knies K, Rauschenberger V, Eisenmann M, McDonogh M, Petri N, et al. Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR. *EBioMedicine.* 2021;69:103455.
127. Brummer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003735.
128. Barreiro P, San-Roman J, Carretero MM, Candel FJ. Infection and infectivity: Utility of rapid antigen tests for the diagnosis of COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34 Suppl 1:46-8.
129. De Marinis Y, Pesola AK, Soderlund Strand A, Norman A, Pernow G, Alden M, et al. Detection of SARS-CoV-2 by rapid antigen tests on saliva in hospitalized patients with COVID-19. *Infect Ecol Epidemiol.* 2021;11(1):1993535.
130. Adamson B SR, Wyllie AL, Premsrirut P. Discordant SARS-CoV-2 PCR and Rapid Antigen Test Results When Infectious: A December 2021 Occupational Case Series. *medRxiv 2022010422268770.* 2022.
131. Karlsson MA, T. Hög andel falskt negativa resultat med snabbtester för Covid-19: En sammanställning baserad på externkontroller för SARS-CoV-2 från Equalis. .

132. Frediani JK, Levy JM, Rao A, Bassit L, Figueroa J, Vos MB, et al. Multidisciplinary assessment of the Abbott BinaxNOW SARS-CoV-2 point-of-care antigen test in the context of emerging viral variants and self-administration. *Sci Rep.* 2021;11(1):14604.
133. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
134. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34.
135. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, Andre C, Pellaton C, et al. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies. *J Virol.* 2021;95(3).
136. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-40.
137. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol.* 2020;58(11).
138. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin WH, Wontakal S, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25-31.
139. Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, Clark AE, Markantonis J, Green A, et al. Clinical Evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 Spike-Specific Quantitative IgG and IgM Assays among Infected, Recovered, and Vaccinated Groups. *J Clin Microbiol.* 2021;59(7):e0038821.
140. Irsara C, Egger AE, Prokop W, Nairz M, Loacker L, Sahanic S, et al. Clinical validation of the Siemens quantitative SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):1453-62.
141. Bonelli F, Blocki FA, Bunnell T, Chu E, De La OA, Grenache DG, et al. Evaluation of the automated LIAISON((R)) SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):1463-7.
142. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet.* 2021;397(10282):1347-8.
143. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.
144. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
145. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
146. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
147. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.
148. Nyberg T, Twohig KA, Harris RJ, Seaman SR, Flannagan J, Allen H, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ.* 2021;373:n1412.
149. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(11):1507-17.
150. Strålin K WE, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T, Holm J, Hanberger H. Second wave mortality among patients hospitalised for COVID-19 in Sweden: a nationwide observational cohort study. *medRxiv* 2021 Mar 31;2021032921254557.
151. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022;327(6):583-4.

152. Kahn FB, C; Moghdazzi, M; Rasmussen, M; Malmqvist, U; Inghammar, M; Björk, J. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden. *Medrxiv* 20220322270389v1. 2022.
153. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-68.
154. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6.
155. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50.
156. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6.
157. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:E66.
158. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
159. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6).
160. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-8.
161. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell.* 2020;38(5):661-71 e2.
162. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24.
163. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515).
164. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036-45 e9.
165. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437-e45.
166. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33.
167. Berntson L, von Seth M, Bulow Anderberg S, Akerstrom T, Kurland S. [Rare but potentially life-threatening - Multisystem inflammatory syndrome in adults - a case description]. *Lakartidningen.* 2021;118.
168. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-87.
169. 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.
170. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
171. Liu T, Wu D, Yan W, Wang X, Zhang X, Ma K, et al. Twelve-month systemic consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021.
172. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
173. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163.
174. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA.* 2021;325(19):2015-6.

175. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1373-82.
176. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukiela EA, Click ES, Malec D, et al. Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Encounter: A Matched-Cohort Study Using Inpatient and Outpatient Administrative Data-United States, 1 March-30 June 2020. *Clin Infect Dis*. 2021;73(Suppl 1):S5-S16.
177. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):43-55.
178. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun*. 2022;13(1):446.
179. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022;23(2):210-6.
180. Socialstyrelsen. Postinfektiöst tillstånd efter covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. 2021.
181. Socialstyrelsen. Postcovid – kvarstående eller sena symtom efter covid-19 Stöd till beslutsfattare och personal i hälso- och sjukvården (del 2) [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. . 2021.
182. radiologi Sffm. Covid-19. Accessed 8 March 2022.
183. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E8.
184. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020;295(3):715-21.
185. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020;295(3):200463.
186. Ahlstrand E, Cajander S, Cajander P, Ingberg E, Lof E, Wegener M, et al. Visual scoring of chest CT at hospital admission predicts hospitalization time and intensive care admission in Covid-19. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(8):622-32.
187. Ingberg E, Ahlstrand E, Cajander P, Lof E, Sundqvist M, Wegener M, et al. RT-PCR cycle threshold value in combination with visual scoring of chest computed tomography at hospital admission predicts outcome in COVID-19. *Infect Dis (Lond)*. 2022:1-10.
188. Colombi D, Villani GD, Maffi G, Risoli C, Bodini FC, Petrini M, et al. Qualitative and quantitative chest CT parameters as predictors of specific mortality in COVID-19 patients. *Emerg Radiol*. 2020;27(6):701-10.
189. Gregory J, Raynaud L, Galy A, Corre F, Bijot JC, Nguyen Y, et al. Extension of COVID-19 pulmonary parenchyma lesions based on real-life visual assessment on initial chest CT is an independent predictor of poor patient outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2020;52(11):838-40.
190. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med*. 2021;16(6):1573-82.
191. Yang Q, Li J, Zhang Z, Wu X, Liao T, Yu S, et al. Clinical characteristics and a decision tree model to predict death outcome in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):783.
192. Hammarsten O, Ljungqvist P, Redfors B, Wernbom M, Widing H, Lindahl B, et al. The ratio of cardiac troponin T to troponin I may indicate non-necrotic troponin release among COVID-19 patients. *Clin Chim Acta*. 2022;527:33-7.
193. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF, Zarama V, Gomez-Alvarez F, Alvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(21):2161-71.
194. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, et al. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(8):545-9.

195. Thomas P, Baldwin C, Beach L, Bissett B, Boden I, Cruz SM, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2022;68(1):8-25.
196. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1).
197. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1537-9.
198. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
199. Fraisse M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefeve G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
200. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
201. Group RC. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399(10320):143-51.
202. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021;137(20):2838-47.
203. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2022;399(10319):50-9.
204. Hemostas SSfTo. Trombosprofylax vid covid-19 infektion [Internet]. Accessed 8 March 2022.
205. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio.* 2018;9(2).
206. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104786.
207. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37.
208. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26.
209. Consortium WHOST, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
210. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(2):209-21.
211. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-78.
212. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048-57.
213. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2022.
214. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Accessed 8 March 2022.
215. Läkemedelsverket. Veklury (remdesivir). Accessed 8 March 2022.
216. Buckland MS, Galloway JB, Foghartaigh CN, Meredith L, Provine NM, Bloor S, et al. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun.* 2020;11(1):6385.

217. Kajova M, Kekalainen E, Anttila VJ, Paaanen J. Successful treatment with a short course of remdesivir in a case of prolonged COVID-19 in a lymphoma patient. *Infect Dis (Lond)*. 2022;1-5.
218. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
219. Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, Cohen MS, Fang L, Szwedczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabl7430.
220. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
221. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. beta-d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-9.
222. Swanstrom R, Schinazi RF. Lethal mutagenesis as an antiviral strategy. *Science*. 2022;375(6580):497-8.
223. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.
224. Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death. 2022.
225. Group RC. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665-76.
226. Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905-14.
227. Agency EM. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld. 2022.
228. AstraZeneca. AZD7442 is the only long-acting antibody combination shown to both prevent and treat COVID-19.
229. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2021.
230. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022.
231. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Jr., Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022.
232. Case JBM, S; Errico J, Chong Z et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *bioRxiv*. 2022.
233. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
234. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1951-60.
235. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5:CD013600.
236. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021;35:100849.
237. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006;3(9):e343.
238. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67.
239. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020.
240. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):18.

241. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
242. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):147-78.
243. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2114-20.
244. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1063.
245. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
246. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41.
247. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(1):45-55.
248. Group CST, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA.* 2021;326(18):1807-17.
249. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489-93.
250. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763-72.
251. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843-55.
252. Ezer N, Belga S, Daneman N, Chan A, Smith BM, Daniels SA, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;375:e068060.
253. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):42-9.
254. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807.
255. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18.
256. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022.
257. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-15.
258. Agency EM. Roactemra (tocilizumab). Accessed 8 March 2022. 2021.
259. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502.
260. Group RC. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45.

261. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-e7.
262. Agency EM. Kineret (anakinra). Accessed 8 March 2022.
263. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, Meng J, Hsue PY, Neogi T, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(3):230-9.
264. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial.
265. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):381-8.
266. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053-60.
267. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.
268. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(15):1520-30.
269. National Heart L, Blood Institute PCTN, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med.* 2019;381(26):2529-40.
270. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang DH, Suh GJ, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2015-25.
271. Fowler AA, 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(13):1261-70.
272. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;323(5):423-31.
273. Jamali Moghadam Siahkali S, Zarezade B, Koolaji S, Seyed Alinaghi S, Zende del A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res.* 2021;26(1):20.
274. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health.* 2020;3(1):74-92.
275. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2021;4(2):e210369.
276. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors B, et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun.* 2021;12(1):1325.
277. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(3):254-64.
278. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):275-84.
279. Bauer A, Schreinlechner M, Sappler N, Dolejsi T, Tilg H, Aulinger BA, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(8):863-72.

280. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631-8.
281. Folkhälsomyndigheten. Covid-19-vaccination av barn från 12 år i Sverige – beslutsunderlag september 2021. 2021.
282. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanaspá M, Lancella L, Calo Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4(9):653-61.
283. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep.* 2021;11(1):10231.
284. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(1):39-45.
285. Pediatrics. AAO. Children and COVID-19: State-Level Data Report.
286. CDC. Demographic trend of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Accessed [February 04, 2022].
287. Folkhälsomyndigheten. Covid-19-vaccination av barn från 12 års ålder i Sverige, teknisk rapport.
288. Socialstyrelsen. Avlidna i covid-19. 2022.
289. (RCPCH) RCoPaCH. COVID-19 guidance for management of children admitted to hospital and non-hospitalised children at risk of severe disease. Accessed [February 05, 2022].
290. Health. C-TGPNIO. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Accessed [February 05, 2022].
291. Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, Backstrom F, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr.* 2022;111(2):354-62.
292. Chu H, Chan JF, Yuen TT, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe.* 2020;1(1):e14-e23.
293. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020;8:8.
294. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9.
295. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology.* 2021;299(1):E177-E86.
296. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2020;87:34-9.
297. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101166.
298. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax.* 2021.
299. Socialstyrelsen. Försäkringsmedicinskt beslutsstöd Covid-19 (inkl. de patienter som fått intensivvård med respiratorbehandling). 2021.
300. Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020;28(8):808-11.
301. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47-53.
302. Socialstyrelsen. Arbetssätt i kommunal hälso- och sjukvård vid covid-19. 2021.