

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 1.1 juni 2020

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

Innehållsförteckning

Introduktion	4
Processbeskrivning.....	4
Avgränsningar	4
Deltagare.....	6
Uttalande från redaktörerna om framtida strategier	7
Virus, smittsamhet och vårdhygieniska aspekter.....	8
SARS-CoV-2	9
Smittsamhet.....	9
Smittvägar.....	9
Aerosolgenererande procedurer	10
Smittsamhetsperiod	10
Smittfriförklaring av patienter med covid-19	11
Spridning av covid-19 i vård och omsorg.....	11
Skyddsåtgärder mot smittspridning i vården	11
Evidens för effekt av fysiska interventioner	12
Personalskydd med skyddsglasögon, ansiktsvisir och munskydd	12
Skydd med fysisk barriär för att minska virusutsöndring	13
Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2.....	14
Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2.....	14
Serologisk diagnostik vid covid-19.....	16
Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning.....	17
Klinisk bild	18
Definitioner:	18
Riskfaktorer för svår sjukdom	18
Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt.....	19
Radiologisk diagnostik.....	19
Kliniskt kemisk diagnostik	20
Behandling.....	21
Syrgasbehandling	21
Antibiotika.....	21
Antikoagulation.....	21
Antiviral terapi	22
Remdesivir (GS-5734)	22
Beta-interferon kombinationer	22
Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat.....	23
Andra antiviraler.....	23
Övrig läkemedelsbehandling.....	23
Steroider	23

Annan Immunmodulerande behandling	24
Konvalescentplasma	24
Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt	24
Uppföljning av patienter med covid-19	25
Vid utskrivning från sjukhus	25
Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad).....	25
Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad).....	25
Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad).....	25
Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård	26
Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer.....	27
Personer med misstänkt covid-19 i hemmet	27
Klinisk bedömning och Handläggning.....	27
Mikrobiologisk diagnostik.....	27
Patienter med misstänkt covid-19 vid besök i primärvård	28
Klinisk bedömning och handläggning:	28
Mikrobiologisk diagnostik.....	28
Trombosprofylax.....	28
Vårdhygieniskt förhållningssätt:	28
Patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 i kommunal vård och omsorg.....	28
Klinisk bedömning och handläggning	28
Mikrobiologisk diagnostik.....	29
Trombosprofylax.....	29
Antibiotikabehandling	29
Steroider	29
Vårdhygieniskt förhållningssätt	29
Patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 som söker eller remitteras till akutmottagning eller vårdas på sjukhus.....	29
Klinisk bedömning och indikation för slutenvård	29
Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning	30
Mikrobiologisk diagnostik.....	30
Övrig laboratoriediagnostik.....	30
Radiologisk diagnostik	30
Trombosprofylax.....	30
Antibiotikabehandling	30
Steroider	30
Antiviral behandling.....	30
Vårdhygieniskt förhållningssätt	31
Tack.....	33
Referenser	34

Introduktion

Sedan senhösten 2019 har ett nytt virus, SARS-CoV-2, spridit sig över världen och orsakat 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 har i maj 2020 sammanställts för att skapa en bas för utredning, handläggning och behandling av patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 i Sverige. Vårdprogrammet är ett professionsdokument men och har skickats på remiss till samtliga specialitetsföreningar inom Svenska läkaresällskapet (SLS), Referensgruppen för Antiviral terapi, Referensgruppen i Klinisk Virologi och de nationella programområden (NPO) inom regionernas nationella system för kunskapsstyrning som identifierats som särskilt berörda av detta dokument.

Processbeskrivning

I början av maj 2020 kontaktade Svenska Infektionsläkarföreningen de två övriga föreningarna 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 generellt 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.

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.

Rekommendationerna omfattar

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

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

- Prehospital triagering
- Barn
- Gravida
- Kirurgi
- Intensivvård av covid-19 patienter
- Differentialdiagnostik
- Provtagning på andra indikationer än bedömning av patient med klinisk misstanke om covid-19

Kunskapen om SarsCoV-2 och covid-19 utvecklas snabbt. Vi avser att uppdatera detta dokument löpande och dessutom göra regelbundna revisioner var sjätte månad. Den som använder informationen i dokumentet skall alltid själv värdera informationen och vid behov bekräfta informationen 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.

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, Laboratoriemedicinska kliniken, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset, Örebro. Ordförande. Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Svenska Hygienläkarföreningen: Anders Johansson, Lektor och Docent, Umeå universitet, Forsknings och utvecklingsansvarig Infektionskliniken 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

Föreningen för Klinisk mikrobiologi

Martin Sundqvist (Sammankallande)

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

Emmi Andersson, Med Dr, Specialistläkare, Klinisk Mikrobiologi, Karolinska Universitetslaboratoriet, Stockholm.

Lena Serrander, Docent, Överläkare, 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

Uttalande från redaktörerna om framtida strategier

Covid-19 pandemin innebär stora utmaningar för sjukvården som behöver mötas av långsiktigt hållbara strategier. Det krävs sannolikt en övergång från vård av alla patienter med covid-19 på vårdenheter specialiserade på covid-19, till att patienterna vårdas på den enhet där de i helhetsperspektivet får bäst vård. Det innebär att hela vårdssystemet ska kunna hantera smittsam 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. En av flera frågor att diskutera är om det under pågående pandemi ska upprättas generella rutiner och arbetssätt som ger vårdpersonal ökat skydd mot luftvägsvirus i alla patientmöten eller om nuvarande basala hygienrutiner i kombination med riskbedömningar är ett bättre val. Lätt tillgänglig PCR-diagnostik för SARSCoV-2 är avgörande för att begränsa smittspridning i samhället och för att ge rätt råd till personer som insjuknar i covid-19. PCR-test bör vara allmänt tillgängliga och tas på vida indikationer. Möjlighet till egenprovtagning i hemmet är sannolikt den mest effektiva strategin för detta. Det är viktigt att all icke-godkänd specifik behandling som prövas mot covid-19 endast ges i kliniska studier för att nytta respektive risker skall kunna klargöras.

Virus, smittsamhet och vårdhygieniska aspekter

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. Smittrisker är störst på nära fysiska avstånd (<1–2 meter). Området runt en infekterad patient kan kontamineras av virusinnehållande droppar och av överföring av virus från luftvägssekret via händer eller föremål. Aerosolsmitta är en möjlig smittväg för SARS-CoV-2 men frånvaron av dokumenterad smitta på längre håll än enstaka meter talar för att höga koncentrationer av virusinnehållande aerosol krävs för smitta. Detta antas kunna förekomma i samband med så kallade aerosolgenererande procedurer men det är fortfarande dåligt studerat. 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 isolera virus senare än dag 5 efter symptomdebut. Begreppet presymptomatisk smitta används för att illustrera att det förekommer smitta 1–3 dagar innan symptomdebut men det är inte klarlagt om hur vanligt detta är i relation till smitta från personer med symptom.

Skyddsåtgärder:

Följ dessa fyra principer för att förebygga smittspridning i vården:

1. Håll fysiskt avstånd ($\geq 1-2$ meter) till en misstänkt smittsam person.
2. Sortera patienter med avseende på misstänkt smittsamhet, som en del av all initial handläggning i både primärvård och sjukhusvård. Definiera separata lokaler och förflyttningsvägar för misstänkt smittade patienter respektive patienter som inte misstänks vara smittade.
3. Säkerställ att all vårdpersonal följer basala hygienrutiner inklusive att använda engångs plastförkläde vid risk för stänk, och kombinerar med skyddsglasögon eller visir samt munskydd klass II vid arbete på avstånd <1–2 meter från en patient med misstänkt covid-19. I risksituationer för smittöverföring via aerosol från patient till personal: Använd skyddsglasögon eller visir och andningsskydd FFP2 eller FFP3. Om visiret inte når nedan hakan finns det risk för stänk mot munnen och då ska munskyddet respektive andningsskyddet vara vätskeresistent.
4. Använd arbetssätt och skyddsåtgärder mot att personal ska smitta andra personer, inklusive personal till personalsmitta. Det är särskilt viktigt inom sjukvård och kommunal vård- och omsorg där många äldre personer i riskgrupper kan utsättas för smitta.

Smittfriförklaring: Förutsätter minst 2 dygns feberfrihet och allmän förbättring samt att en viss tid gått sedan symptomdebut, oftast mellan 7 och 21 dagar beroende på sjukdomens allvarlighetsgrad och om det är en vårdmiljö med särskilt känsliga individer.

SARS-CoV-2

Covid-19 är namnet på den virussjukdom som orsakas av coronaviruset SARS-CoV2. Viruset tillhör gruppen betacoronavirus vilken även inkluderar SARS-CoV och MERS-CoV som orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome (SARS) och middle east respiratory syndrome (MERS) (1). Av de betacoronavirus som orsakar infektion hos människa är SARS-CoV2 genetiskt mest likt SARS-CoV som spreds i början av 2000-talet men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott.

Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (2, 3, 4).

Smittsamhet

Smittvägar

SARS-CoV-2 smittar framförallt via virusinnehållande droppar, med ursprung från en smittad individs luftvägar, av olika storlek som sedan når en annan mottaglig individs luftvägar. Viruset når fram till sitt målorgan framförallt via direkt droppsmitta mot ögon/näsa/mun, via kontaktsmitta och möjligen i vissa situationer via aerosolsmitta (5). Virus RNA har detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor men potentialen för smittöverföring anses liten (6).

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 kan utsöndras även vid vanligt tal (7, 8). Dessa stora droppar ($\geq 100 \mu\text{m}$) faller mot golvet, oftast inom 2 meter (9). Smitta med sådana droppar kallas droppsmitta. Denna smittväg anses vara den dominerade smittvägen för SARS-CoV-2 då kontaktspårning kring smittade fall visar att relativt nära kontakt krävs för smitta (10). Att risken avtar kraftigt med avstånd stöds av en metaanalys av kliniska studier på SARS, MERS och covid-19 som visat 12,8 % smittrisk på avstånd $<1\text{m}$ som reducerades till 2,6 % vid avstånd $>1\text{ m}$ (11).

Aerosolsmitta

Mindre droppar kan utsöndras från luftvägarna på liknande sätt som stora droppar. Vid manipulation av luftvägarna, så som sugning, intubation och bronkoskopi kan en ökad mängd både stora och små droppar utsöndras. Vätskedroppar i luft som är $<100 \mu\text{m}$ kallas fysikaliskt för aerosol. Inom det medicinska området används begreppet aerosolsmitta och då avses smittsamma droppar som är betydligt mindre än $100 \mu\text{m}$, ofta avses storlekar $<1\text{--}20 \mu\text{m}$. En skarp gräns mellan större och mindre droppar som skulle ge droppsmitta respektive aerosolsmitta saknas i praktiken. Mindre droppar ($<1\text{--}20 \mu\text{m}$) sjunker sakta mot golvet, kan hålla sig kvar i luften en längre tid, följer lättare luftströmmar och kan vid inandning nå de nedre luftvägarna. Aerosolsmitta är en möjlig smittväg för SARS-CoV-2 men smitta på längre håll än enstaka meter är sparsamt dokumenterat vilket talar för att relativt höga koncentrationer av virusinnehållande aerosol krävs för smitta. Högre koncentrationer antas kunna förekomma i samband med så kallade aerosolgenererande procedurer (se nedan) (12). De luftmätningar som hittills finns redovisade visar att SARS-CoV-2 kan finnas i luft, men oftast i låga koncentrationer (13, 14). Det är visat att viruset klarar att överleva i luft (15). Odlingsförsök från sjukhusluft har dock hittills misslyckats, vilket kan bero på att högre koncentrationer krävs för virusodling (14). ECDC bedömer för närvarande risken för aerosolsmitta via ventilationskanaler som mycket låg men lyfter fram att inomhusmiljöer med trängsel mellan människor i dåligt ventilerade rum är riskmiljöer för smittöverföring även på längre avstånd, särskilt vid långa expositionstider (16).

Kontaktsmitta

Kontaktsmitta definieras som att 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 (17, 18, 19). SARS-CoV-2 kan överleva på ytor i timmar och dagar och bör därför kunna smitta via kontaktsmitta (15). Kontaktsmitta via kontaminerade föremål utan samtidig nära kontakt med en infekterad individ är ännu inte väl beskrivet men antas kunna förekomma. Studier av smitta i djurmodell stöder att smitta via kontaminerat material är en mindre vanlig smittväg jämfört med dropp/aerosolsmitta (20).

Aerosolgenererande procedurer

Det finns begränsad kunskap om vilka procedurer i vården som skulle kunna vara 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 (12). Skillnader i smittsamhetsdynamiken mellan SARS-CoV-1 som smittar mest flera dagar in i sjukdomsförloppet och SARS-CoV-2 som smittar maximalt vid insjuknandet kan också ha betydelse för vilka procedurer och situationer som har ökad risk för aerosolsmitta.

Folkhälsomyndigheten ger i sina rekommendationer exempel på aerosolbildande procedurer (intubering, icke-invasiv ventilation, trakeotomi, hjärt-lungräddning, handventilation innan intubation och bronkoskopi) och Socialstyrelsen har sammanställt internationella bedömningar av aerosolgenererande procedurer med ökad smittrisk (21, 22). SBU publicerade den 8 juni 2020 en rapport om risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrimma (23). SBU konstaterade att befintliga studier om nebulisation vid infektion med SARS-CoV-1 och 2 inte ger någon entydig bild av om det finns en ökad risk för smittspridning. SBU återfann inte någon studie som undersökte risk för smitta i samband med användning av högflödesgrimma.

Att reducera möjliga smittrisker vid källan är en grundläggande princip inom vårdhygien och därför kan möjliga smittsamma aerosolbildande procedurer ersättas med andra medicinskt likvärdiga alternativ, till exempel att använda sprayinhalator med spacer istället för nebulisator.

Smittsamhetsperiod

Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symptomdebuten. Därefter ses i de flesta fall sjunkande viruskoncentrationer. Virus har inte kunnat odlas fram mer än åtta dygn efter symptomdebut (24, 25). Dessa observationer stämmer väl överens med när sekundärfall oftast smittas. Vid kontaktspårning noteras sekundärfall oftare vid kontakt strax före eller strax efter symptomdebut, medan smitta efter mer än en veckas sjukdom är ovanligt (21). Presymptomatisk smitta 1–3 dagar innan en tydlig symptomdebut har rapporterats vid upprepade studier och verkar inte vara ovanlig (21, 25). Smitta från asymtomatiska individer, som heller inte utvecklar symptom senare har inte dokumenterats lika väl men borde kunna förekomma på samma vis som presymptomatisk smitta, då studier inte visat skillnader i virusnivåer eller möjlighet att odla virus (25). Betydande skillnader i smittsamhet mellan olika infekterade individer har noterats. Smittspridning med många sekundärfall, kallas ibland "superspreading events" (26). Vad som ligger bakom skillnader i smittsamhet är oklart, men sannolikt har virusnivåer i luftvägssekret, symptom och beteende betydelse.

Smittfriförklaring av patienter med covid-19

Grundregeln för tid till förväntad smittfrihet är 2 dagars symptomfrihet och att det ska ha förflutit minst 7 dagar efter insjuknandet (27). För patienter med allvarlig sjukdom, vårdtagare inom särskilda boenden, i andra känsliga vårdmiljöer och för patienter med immunsuppression krävs för närvarande klinisk förbättring och att det passerat minst 14 dagar efter insjuknandet. Hos IVA-vårdade patienter krävs klinisk förbättring och att det passerat 21 dagar efter symptomdebut.

Spridning av covid-19 i vård och omsorg

Händelseutvecklingen i Lombardiet i Italien visade tidigt under pandemin att covid-19 lätt blir en vårdrelaterad infektion där vårdsystemet kan medverka till smittspridningen (28). I staden Bergamo skickades många misstänkt infekterade till sjukhus, det uppstod överbeläggning och sedan omfattande smittspridning där även vårdpersonal smittades i stor omfattning och blev vektorer för smitta till fler patienter. Liknande erfarenheter finns från Spanien och Storbritannien (29). Från ett universitetssjukhus i London har rapporterats att 66/435 (15 %) av covid-19-fallen mellan 2 mars och 12 april var definitivt eller sannolikt sjukhusförvärvade och 36 % av dessa patienter avled (30). Systematiska sammanställningar av utbrotten av covid-19 inom vård och omsorg i Sverige saknas men det är tydligt att smittspridning har skett, särskilt på kommunala särskilda äldreboenden. Erfarenheter från smittspårning vid utbrott på sjukhus och äldreboenden i Sverige är att det hittills ofta bekräftats ett större antal smittade bland vårdpersonal än bland ineliggande patienter/vårdtagare. Personal tycks i många fall ha smittat varandra på arbetsplatsen. Socialstyrelsens data (31) som beskriver avlidna i covid-19 visar att ungefär hälften haft boendeformen särskilt äldreboende (data fram till 1 juni). Smitta på äldreboenden har alltså till en betydande andel drivit dödlighet i covid-19-pandemins tidiga fas i Sverige. Trots att sjukvårdspersonal drabbats hårt av covid-19 (32) är det osäkert om hälso- och sjukvårdspersonal har större risk för död i covid-19 än andra yrkesgrupper. En analys av 2994 dödsfall i covid-19 i England och Wales visade förhöjd dödlighet bland till exempel säkerhetsvakter, hemtjänstpersonal och taxichaufförer, men inte bland sjuksköterskor och läkare (33).

Skyddsåtgärder mot smittspridning i vården

Många av de skyddsåtgärder som vidtas inom vården mot covid-19 vilar på praktisk erfarenhet och begränsade experimentella studier snarare än tydliga evidens. Det har påpekats att det är viktigt att riskminskning av interventioner vägs mot risker som kan uppstå på grund av interventioner eller särskilda rutiner och inställd vård till följd av pandemin (34). Folkhälsomyndighetens och ECDCs riktlinjer framtagna under covid-19 pandemin fokuserar på fyra viktiga principer för att förhindra vårdrelaterad smitta som förklaras nedan (35, 36):

1. Använd fysiskt avstånd ($\geq 1-2$ m) vid personliga möten eller distanshandläggning av patienter när detta är möjligt och inte äventyrar patientsäkerheten.
2. Sortera patienter avseende misstänkt smittsamhet som en del av all initial handläggning i både primärvård och sjukhusvård. Patienter med misstänkt covid-19 handläggs i fysiskt separerade flöden från andra patienter.
3. Säkerställ följsamhet till basala hygienrutiner då detta är fundamentalt både för personalskydd och patientskydd. För personalskydd ska skyddsglasögon/visir samt munskydd klass II användas vid vårdmoment med nära fysisk kontakt ($< 1-2$ meter) med patient med misstänkt covid-19. I särskilda risksituationer för aerosolsmitta från patient till personal används skyddsglasögon/visir och andningsskydd FFP2 eller FFP3. Om visiret inte når nedan hakan finns det risk för stänk mot munnen och då ska munskyddet respektive andningsskyddet vara vätskeresistent.

4. Vidta åtgärder mot att personal smittar andra personer med covid-19 med hjälp av fyra principer: I) välfungerande policy för att stanna hemma från jobbet vid misstänkt covid-19, II) välfungerande basala hygienrutiner, III) i särskilda situationer användande av barriärskydd för personalens utandningsluft med munskydd eller visir, och IV) förebygg smitta inom personalgrupper i till exempel personalrum vilket återkommande har rapporterats under pandemin i Sverige.

Det råder konsensus i nationella och internationella riktlinjer om att horisontella och sneda ytor nära en smittsam patient med covid-19 ska rengöras mekaniskt och desinfekteras regelbundet för att hålla virusnivåer på låga nivåer för att undvika kontaktsmitta till exempel via händer och föremål (36, 37, 38).

Evidens för effekt av fysiska interventioner

En Cochrane review från 2011 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 (11, 39). Evidens bygger på sammanvägning av studier som gjorts inom sjukvård och i samhället vid influensautbrott, SARS, MERS och i viss mån covid-19. Fyra enskilda fysiska interventioner stöds av evidens med varierande styrka:

1. fysiskt avstånd från smittsam person
2. frekvent handtvätt eller handdesinfektion
3. användning av fysiska barriärer mot virustransmission såsom handskar, förkläden, ansiktsvisir eller skyddsglasögon och munskydd eller andningsskydd
4. vård på eget rum med eget hygienutrymme vid misstänkt smittsam infektion med luftvägsvirus

I genomgången av fysiska barriärer publicerad 2011 konstaterades att kirurgiska munskydd alternativt andningsskydd motsvarande FFP2 eller FFP3 visade tydligast skyddseffekt (39). Analyserna kunde inte påvisa skillnad i skyddseffekt mellan andningsskydd motsvarande FFP2/FFP3 och kirurgiska munskydd. Det visades också tydligt att skyddseffekter ökar kraftigt när flera enskilda åtgärder kombineras. I metaanalysen i Lancet 2020 är den viktigaste nya informationen att fysiskt avstånd reducerar smittrisen kraftigt. Det finns medelstark evidensstyrka för att ett avstånd på >1m ger stor skyddseffekt och att om avståndet ökas till 2 m minskar den relativa risken ytterligare med en faktor 2 (11). Lancetstudien ger också visst stöd för att visir eller skyddsglasögon ger skyddseffekt (se nedan). I svensk kontext innebär detta att tillämpa fysiskt avstånd när det är möjligt och att använda basala hygienrutiner inklusive engångs plastförkläde samt personlig skyddsutrustning mot respiratoriska virus (visir/glasögon och munskydd/andningsskydd). Det saknas direkt klinisk evidens för skyddseffekt av PAPR (powered air purifying respirator) mot respiratoriska virus och de är mer komplicerade att hantera vid på- och avklädning samt att rengöra jämfört med visir/skyddsglasögon och munskydd/andningsskydd (40).

Risk för bärare av skyddsutrustning att smittas av virus vid på- eller avklädning av skyddsutrustning blev uppmärksammas under Ebolautbrottet 2014 i Västafrika. Det saknas kunskap om hur stor risken är och hur risken mest effektivt reduceras avseende covid-19. En evidensgenomgång uppdaterad 2020 (40) visade mycket låg evidensstyrka för att täckning av en större del av kroppen leder till större skyddseffekt mot virusmittor och att detta samtidigt innebär ökad risk för kontaminering vid avklädning samt sämre komfort.

Personalskydd med skyddsglasögon, ansiktsvisir och munskydd

Det finns konsensus i nationella och internationella riktlinjer om att stänkskydd för ögon, näsa och mun med skyddsglasögon/visir och kirurgiskt munskydd ger skyddseffekt för bäraren mot covid-19 baserat på studier av andra respiratoriska virus (36, 37, 38). Det saknas evidens av högre kvalitet för

att skydd för ansiktet med visir eller glasögon som enda skyddsåtgärd skyddar bäraren mot att smittas av respiratoriska virus (41) men det finns evidensstöd av lägre kvalitet i en nyare metaanalys (11). WHO och ECDC rekommenderar kombinationen av skyddsglasögon eller visir och munskydd för skydd mot covid-19 (37, 38). Folkhälsomyndigheten har bedömt att visir om det täcker munnen kan ge tillräcklig skyddseffekt även utan munskydd (36). Det finns begränsat stöd från en klinisk studie på RS-virus för att skyddsglasögon utan samtidig användning av munskydd kan ge skyddseffekt för bäraren (42). Experimentellt finns visat med simulering av hosta att ansiktsvisir minskar dosen av vätske aerosol som inhaleras på korta avstånd (43).

Skydd med fysisk barriär för att minska virusutsöndring

Det finns begränsat vetenskapligt stöd för att kirurgiskt munskydd minskar virusmängder i aerosoler nära en person med akut infektion med respiratoriskt virus. Kliniska interventionsstudier på området saknas. Det saknas studier av personer med asymtomatisk eller pre-symptomatisk infektion. Två experimentella studier, båda publicerade av samma forskargrupp, har visat reducerad mängd virus i luften kring personer som bär kirurgiskt munskydd vid pågående akut luftvägsinfektion med olika luftvägsvirus (44, 45). Det saknas vetenskapligt stöd för att ansiktsvisir reducerar virusmängder i aerosoler nära en person med akut infektion med respiratoriskt virus. Folkhälsomyndigheten skriver i rekommendationer för skydd av äldre i riskgrupp att användning av visir eller munskydd kan övervägas som en extra åtgärd (46).

WHO har baserat på expertkonsensus, utan att det stöds av direkt evidens, den 5 juni 2020 rekommenderat att munskydd kan användas i vissa situationer både i samhället och inom vård- och omsorg för att reducera smittrisk från asymtomatiska och presymptomatiska personer (47). WHO exemplifierar med folksamlingar där det är svårt att hålla fysiskt avstånd >1 m, till exempel i tunnelbanan och annan kollektivtrafik. WHO exemplifierar även med att vårdpersonal, som ett tillägg till övriga infektionsförebyggande åtgärderna som först måste finnas på plats, kan använda munskydd för att skydda patienter med hög risk för svår covid-19.

Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2

Sammanfattning

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

De metoder för RNA-påvisning som används inom svensk sjukvård har hög analytisk känslighet

Om det initiala provet för RNA-påvisning är negativt och klinisk misstanke kvarstår ska i första hand prov från nedre luftvägar (till exempel sputumprov) analyseras (om patienten är i behov av sjukhusvård).

Antikroppsanalys för påvisande av SARS-CoV-2 IgG kan övervägas om patienten söker vård sent i sjukdomsförloppet samt vid seroepidemiologiska undersökningar.

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

Då provtagnings- och analyskapacitet för påvisning av SARS-CoV-2 RNA har varit begränsad under våren 2020 har Folkhälsomyndigheten definierat prioriteringar för vilka grupper som rekommenderats provtagning. I den senaste provtagningsrekommendationen (48) anges (om regional infrastruktur för provtagning, provlogistik och analys tillåter) att alla med symtom talande för covid-19 kan/bör erbjudas provtagning.

För påvisning av SARS-CoV-2 rekommenderas i första hand PCR-analys av nasofarynxaspirat (49, 50). I praktiken föredras dock nasofarynx- och/eller svalgsekret taget med flockad pinne då det har hög känslighet och är enkelt att utföra (51, 52, 53). Provet ska transporteras så snart som möjligt till laboriet i virus- eller universaltransportmedium. Vid lång transporttid ska provet förvaras kylt.

Jämförande studier mellan olika provtagningsset och transportmedier är få och omfattar små material (54, 55, 56) men erfarenheten är att flera provtagningspinnar/transportmedier inte ger samstämmiga resultat beroende på vilka metoder som används på laboriet. I praktiken måste därför varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium bedöma om ett specifikt provtagningsmaterial är förenligt med de metoder för RNA-extraktion och nukleinsyrapåvisning man använder sig av. Bedömningen kan göras på basen av egen eller annat laboriets validering.

Svalgprov har något lägre känslighet än prov taget från nasofarynx, men kan kombineras med pinnprov från näsa för högre känslighet (57). Likaså har salivprov något lägre känslighet än nasofarynxprov, men är ett icke-invasivt alternativ som också kan vara lämpligt för egenprovtagning (58, 59).

Realtids PCR för detektion av SARS-CoV-2 bygger på amplifiering och detektion av ett eller flera genfragment hos viruset. Målsekvenser delas in efter om de är specifika för SARS-CoV-2 eller sarbecovirusgruppen (omfattar även SARS-CoV-1 och vissa fladdermuscoronavirus) (60).

I dag finns fyra kategorier av PCR-plattformar för detektion av SARS-CoV-2 som används vid kliniskt mikrobiologiska laboratorier i Sverige.

- In-house plattformar med RNA-extraktion på separat instrumentation och därefter realtids RT-PCR enligt lokalt optimerat protokoll.
- Direkt-PCR på kommersiella plattformar, lokaliserade på mikrobiologiskt laboratorium. RNA-extraktion, PCR och resultatolkning sker i en automatiserad process i ett instrument.
- Snabb direkt-PCR på kommersiella plattformar utformade för placering även utanför mikrobiologiskt laboratorium. Denna typ av plattform med enkelt handhavande och snabb svarstid möjliggör dygnet-runt diagnostik.
- Extraktionsfri PCR där PCR med in-house protokoll utförs direkt på provmaterial utan föregående RNA-extraktion. Dessa metoder har hitintills visat något lägre känslighet än traditionell PCR.

PCR-metoderna är både känsliga och specifika och även små mängder virus i provmaterialet påvisas. (61, 62). Metodernas känslighet i övre luftvägssekret påverkas dock av provtagningsteknik, transportmedium, och även av när i sjukdomsförloppet patienten blir provtagen. Hos vissa patienter kan SARS-CoV-2 inte detekteras i övre luftvägar under den senare delen av sjukdomen trots klinisk försämring och lungengagemang (63). Vid negativt resultat från övre luftvägsprov och kvarvarande misstanke om covid-19 rekommenderas prov från djupa luftvägar (sputum, BAL, eller trakealsekret). Feces kan vara ett alternativ för RNA-påvisning om djup luftvägsprovtagning inte är möjlig (64, 65, 66).

Flera studier har kunnat påvisa relation mellan virusnivåer i luftvägarna och sjukdomens allvarlighetsgrad (67, 68). Det är dock viktigt att påpeka att de statistiska associationer som ses mellan virusnivåer (oftast uttryckt som CT-värde) inte kan översättas i klinisk tolkning då det finns stort överlapp mellan de studerade populationerna och att provtagningen på individuell nivå inte är standardiserad i de flesta fall. Generella råd om gränser för virusnivåer och smittsamhet/allvarlighetsgrad kan därför inte ges. Betydelsen av CT-värdet i olika provmaterial är inte känd och är dessutom metodberoende, men inom varje metod finns en relation med virusmängd och höga CT-värden antyder mindre mängd RNA i det undersökta provmaterialet medan ett lågt värde antyder hög RNA-nivå. En del PCR-metoder, som används för att ge snabba svar, lämnar enbart ett kvalitativt svar positivt/negativt. Om CT-värden kommuniceras i svar till behandlande läkare bör det finnas god kunskap hos mottagaren om den metod som används och de metodologiska begränsningar som finns med CT-värdet samt möjlighet att tolka svaret tillsammans med ansvarig laboratorieläkare.

Bedömning: För diagnostik av covid-19 rekommenderas påvisning av SARS-CoV-2 RNA i övre luftvägsprov. Om initial diagnostik utfallit negativt och misstanke kvarstår bör prov från nedre luftvägar (till exempel sputumprov) analyseras hos ineliggande patienter. Rutinmässig rapportering av CT-värde rekommenderas inte då generella råd om gränser för virusnivåer och smittsamhet/allvarlighetsgrad inte kan ges.

Serologisk diagnostik vid covid-19

Antikropps-analys vid sjukdom

Vid covid-19-sjukdom utvecklas antikroppar hos de flesta med symptomgivande infektion (69, 70, 71, 72).

Störst värde har IgG-tester, eftersom IgM inte har samma höga specificitet och IgA inte når lika höga nivåer. Ofta kan inte antikroppsvar påvisas förrän efter 7–21 dagar från symtomdebut, vilket gör serologi mindre användbart för att detektera pågående infektion. Serologi kan dock vara av värde som komplement vid typiska symtom med längre symtomduration (>7 dagar) och där PCR-analys är negativ. I dessa fall kan också uppföljningsprov efter två till fyra veckor vara av värde om serologi i första provet är negativ.

Antikropps-analys med frågeställning genomgången infektion/immunitet

Serologi kan användas för att fastställa genomgången infektion och de antikroppar som bildas ger sannolikt, utifrån tidigare studier av andra coronavirus, neutralisationstest, och epidemiologiska data från det pågående utbrottet, immunitet (73, 74). I dagsläget är det dock oklart hur länge IgG kan detekteras och vilka nivåer som kan anses skyddande för ny infektion. Det är av stor vikt att serologisk testning (stora plattformar eller lateral kromatografi, s.k. snabbtest) är noggrant validerade, har hög specificitet och att korsreaktivitet mot andra coronavirus utesluts. Serologisk testning ger säkrast information i grupper där man kan förvänta sig att en större andel genomgått infektionen (hög prevalens) eftersom det annars finns en risk för falskt positiva svar.

Bedömning: Analys för påvisning av SARS-CoV-2 IgG kan användas som del i klinisk diagnostik av patienter sent i sjukdomsförloppet (>7 dagars symtomduration) och för seroepidemiologiska studier. Serologisk testning ger säkrast information i grupper där man kan förvänta sig att en större andel genomgått infektionen (hög prevalens).

Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning

Sammanfattning

Klinisk bild/symtom: Feber, övre luftvägssymtom, trötthet, förlust av smak/lukt, hosta, dyspné och gastrointestinala symtom (illamående/diarré) kan tala för covid-19. Ungefär 20 % av diagnosticerade fall utvecklar svår respiratorisk sjukdom med hypoxi och 5 % kritisk sjukdom med intensivvårdsbehov.

Riskgrupper för svår sjukdom/död: Hög ålder, manligt kön, underliggande hjärt-kärlsjukdom, diabetes med komplikation i minst ett organsystem, övervikt, binjurebarkssvikt, kronisk lungsjukdom och immunsuppression.

Diagnostik: Basal provtagning inkluderande pulsoximetri och arteriell/venös blodgas, hemoglobin, leukocyter med differentialräkning, trombocyter, D-dimer, CRP, ferritin, natrium, kalium, albumin, kreatinin, ALAT, ALP och bilirubin rekommenderas vid behov av sjukhusvård. Fortsatt monitorering under första dygnet baseras på initiala avvikelser men rekommenderas inkludera CRP, neutrofila granulocyter samt lymfocyter.

Mikrobiologisk diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från övre luftvägsprov rekommenderas för alla patienter med misstänkt covid-19 oavsett allvarlighetsgrad. Bakterieodling från luftvägar, urin och blod rekommenderas vid klinisk misstanke om sekundär bakteriell infektion vid vård på sjukhus.

Radiologisk diagnostik: Radiologiska undersökningar rekommenderas där utfallet påverkar patientens behandling eller vårdnivå men är inte nödvändigt vid typisk klinisk bild. En typisk datortomografibild kan styrka diagnos, ge uppfattning om prognos samt upptäcka samtidigt förekommande lungembolier.

Behandling: Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt. Dexametason (alternativt betametason) bör övervägas vid måttlig/svår sjukdom med hypoxi och syrgasbehov. Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med hypoxi och behov av syrgasbehandling. Andra virushämmande läkemedel och specifik immunmodulerande behandling vid covid-19 kan för närvarande endast rekommenderas inom ramen för kliniska studier.

Trombosprofylax: Antikoagulation rekommenderas till alla sjukhusvårdade covid-19 patienter utan kontraindikation.

Uppföljning: Tillsvidare rekommenderas att samtliga patienter som vårdats på sjukhus följs upp inom två veckor efter utskrivning, exempelvis via telefonkontakt. Patienter med svår sjukdomsbild som krävt höglödessyrgasbehandling eller respiratorbehandling bör dessutom följas upp med läkarbesök 1–3 månader efter utskrivning för bedömning av kvarstående restsymtom och ges möjlighet till aktiv rehabilitering och bedömning av specialtläkare i lungmedicin eller annan specialitet.

Vårdhygieniskt arbets sätt: Fysisk distans ≥ 1 –2 meter eller distanshandläggning används när det inte äventyrar patientsäkerhet. Sortering för att tidigt identifiera smittrisk ska ingå i normal initial handläggning av alla patienter i både primärvård och sjukhusvård. Patienter med misstänkt covid-19 handläggs i patientflöden fysiskt separerade från andra patienter. Basala hygienrutiner är grundpelare med skyddsglasögon/visir samt munskydd klass II vid nära fysisk patientkontakt. Om visiret inte når nedanför hakan ska munskyddet vara vätskeresistent.

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 vid röntgenundersökning (75). Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga vid covid-19 (76).

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 organ dysfunktion, där njursvikt är den vanligast förekommande organsvikten. Klassisk ARDS med 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 symptomduration (77). 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. Det är svårt att ge en säker uppgift avseende andelen smittade som utvecklar svårare sjukdomsform beroende på skillnader i provtagningsfrekvens. I en större kinesisk studie 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 (78).

Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV2 en kraftig inflammatorisk reaktion med bland annat CRP-stegring i nivå med bakteriella luftvägsinfektioner (77). 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 (79). Vid de svåraste formerna av covid-19 är däremot trombosor i både venös- som arteriell cirkulation en relativt vanlig komplikation (80, 81). I dagsläget har endast en specifik antiviral terapi visats ha effekt vid covid-19 och den har ett så kallat villkorat godkännande för försäljning i EU (82). Flera kliniska behandlingsstudier med andra antivirala läkemedel pågår internationellt. Vård av patienter med covid-19 syftar därför i första hand till att behandla svikt av organ dysfunktion och att förebygga komplikationer. Hos svårt sjuka patienter med covid-19 krävs ofta mycket långa vårdtider på IVA och även lång eftervård på sjukhus. Dessa patienter har ett omfattande behov av efterföljande rehabiliteringsinsatser.

Definitioner:

Det finns inga konsensusdefinitioner av svårighetsgrad vid covid-19, nedanstående kan fungera som stöd tills konsensusdefinitioner har utarbetats.

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

Måttlig covid-19: Infektion med måttlig allmänpåverkan och/eller med syrgasbehov i vila.

Svår covid-19: Infektion med uttalad allmänpåverkan och/eller stort syrgasbehov (>10 liter O₂/min eller Höglödessyrgasbehandling).

Kritisk covid-19: Infektion med uttalad allmänpåverkan och behov av respiratorbehandling eller höglödessyrgasbehandling på IVA.

Riskfaktorer för svår sjukdom

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och risk för dödligt utfall. Andra riskfaktorer är bl.a. manligt kön, underliggande hjärt-kärlsjukdom, diabetes med komplikation i minst ett organsystem, övervikt, binjurebarkssvikt, kronisk lungsjukdom och immunsuppression (83). Det saknas idag kunskap för att säkert kunna beskriva den bakomliggande sjukdomsmekanismen till

de svåraste sjukdomsmanifestationerna vid covid-19, eller varför vissa riskgrupper drabbas hårdare. Kunskapen växer dock snabbt i takt med den intensiva forskning som bedrivs inom området.

Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt

SARS-CoV2 infekterar humana celler via ACE-2 receptorn med hjälp av serinproteaset TMPRSS2 och orsakar inflammatorisk nekrotisk celldöd under sin replikation (84, 85). I lungan infekteras framförallt de alveolära typ II cellerna (pneumocyter). En hög initial virusmängd (68) och en fördröjd tid till uppnådd peaknivå i luftvägsprover har visats vara associerat med de svåraste sjukdomsmanifestationerna (6). Dämpning av interferonstimulerande gener (ISG) har identifierats som en viktig del i patogenesen vid covid-19 (86). Eftersom aktivering av det tidiga antivirala interferonsvaret är väsentligt för att begränsa virusinfektionen anses dämpning av ISG även kunna vara en möjlig förklaring till varför virusinfektionen orsakar en kraftig sekundär inflammationsreaktion (87, 88, 89). 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 varpå en intravaskulär inflammation med ökad kärlpermeabilitet och trombosbenägenhet uppstår (89). Utträde av vätska och aktiverade immunceller till det interstiella 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.

Radiologisk diagnostik

Rekommendationer för radiologisk undersökning vid covid-19 finns på hemsidan för *Svensk förening för Medicinsk Radiologi* (90).

Radiologiska undersökningar rekommenderas där resultatet av undersökningen påverkar patientens behandling eller vårdnivå men är inte nödvändiga vid typisk klinisk bild. Inga fynd vid radiologi av andra organ än luftvägar kan stödja en covid-19-diagnos. Det bör anges på remiss till radiologisk undersökning att misstanke om covid-19/bekräftad covid-19 föreligger.

Slätröntgen av lungor kan vara normal vid lindrig sjukdom men kan ge stöd för diagnosen hos svårare sjuka patienter med luftvägssymtom och hypoxi där lungröntgen vanligtvis är patologisk med spridda bilaterala infiltrat och multifokala ground-glassförändringar (91).

CT thorax har ett högre positivt prediktivt värde än lungröntgen och kan uppvisa en typisk bild för covid-19, men CT-fynden behöver sättas i relation till symptom för att användas som ett diagnostiskt verktyg. De typiska fynden tidigt i förloppet är bilaterala, perifera ground-glassförändringar med varierande utbredningsgrad och fokalitet (92). I hälften av fallen ser man inga avvikande fynd vid undersökning med CT Thorax under de tre första dagarna av infektionen (93) samtidigt kan typisk bild på CT thorax föreligga utan kliniska symptom (94).

Tromboser och embolier i lungkärl och andra kärl samt lungödem är vanligt förekommande vid allvarlig covid-19 och kan kräva radiologisk utredning. Slem i luftvägar, centrilobulära noduli, lobära konsolideringar, lymfadenopati eller signifikant ökad mängd pleuravätska är inte typiska för covid-19, och talar för andra diagnoser eller komplikationer som bakteriell pneumoni eller hjärtsvikt (95).

Bedömning: Radiologiska undersökningar rekommenderas där utfallet av undersökningen påverkar patientens behandling eller vårdnivå men är inte nödvändiga vid typisk klinisk bild. En typisk datortomografibild kan styrka diagnos samt upptäcka samtidigt förekommande lungembolier.

Kliniskt kemisk diagnostik

Covid-19-infektion kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar (96, 97). Vid svårare sjukdom hos patient med bekräftad eller misstänkt covid-19 kan följande laboratorieparametrar vara av värde beroende på aktuella symptom:

- 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

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.

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. Laboratorieavvikelse talande för associerad organsvikt, exempelvis akut kreatininstegring eller stegrade hjärtskademarkörer är också associerade med sämre prognos. Hos svårt sjuka patienter är det därför av prognostiskt värde att följa CRP, D-dimer och lymfocyter.

Bedömning: Initialt rekommenderas vid måttlig/svår sjukdom provtagning 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.

Behandling

Syrgasbehandling

Syrgasbehandling är aktuellt hos patienter med hypoxi och rekommenderas vid saturation <93 %. Målsaturation är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Syrgasbehandling kan ges i olika modaliteter – på näsgrimpa, olika typer av mask, högflödesgrimpa (HFNC) eller vid behandling med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling. HFNC med aktiv befuktning är en effektiv behandling av hypoxi som tolereras väl. HFNC rekommenderas framför NIV och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid ökande syrgasbehov då det vid hypoxi av icke-covid genes har visats innebära lägre risk för intubation jämfört med non-invasiv ventilation och konventionell syrgasbehandling (98). Patienten kan med fördel i perioder positioneras till bukläge även när man använder HFNC, dvs ett respiratorbehov behöver nödvändigtvis inte föreligga (99, 100, 101). Även vid måttligt syrgasbehov är det av värde med lägesändringar och mobilisering.

Patienter med syrgasbehandling skall regelbundet kontrolleras avseende sO₂ och andningsfrekvens. Täta kontroller kan vara nödvändiga eftersom vissa patienter 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 O₂-saturation endast är en parameter som måste ingå i en samlad bedömning men det är rimligt att lägre saturationsnivåer (88–92%) hos tidigare lungfriska tillfälligt kan tillåtas vid ansträngning och mobilisering i konvalescensfas.

Bedömning: Vid lindrig till måttlig hypoxi, sO₂ 91–92 %, inleds behandlingen med 2–3 l O₂/min via näsgrimpa. Om detta inte är tillgängligt kan konventionell syrgas 5–15 l O₂/min ges via ansiktsmask. Vid uttalad hypoxi, sO₂ ≤90 %, rekommenderas i första hand syrgasbehandling via HFNC. Målet för syrgasbehandlingen skall vara sO₂ 92–96 %. Lägre värden (sO₂ 88–92 %) accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention.

Antibiotika

Till skillnad från vid till exempel Influensa har tidiga bakteriella sekundärinfektioner visat sig vara ovanliga vid covid-19 (79). Bredspektrumantibiotika kan övervägas till svårt sjuka patienter om samtidig bakteriell infektion inte kan uteslutas. 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.

Bedömning: 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 (80, 81) och bör erhålla trombosprofylax. Riktlinjer finns på hemsida för Svenska sällskapet för trombos och hemostas (102). Dessa riktlinjer följer internationella guidelines (103) och uppdatering sker fortlöpande.

Bedömning: Sjukhusvårdade patienter med covid-19-infektion bör erhålla trombosprofylax. Trombosprofylax kan även övervägas hos icke sjukhusvårdade patienter.

Antiviral terapi

Remdesivir är det första godkända antivirala läkemedlet för behandling av covid-19 i Sverige. Ett flertal läkemedel med möjlig effekt eller immunmodulerande egenskaper har diskuterats och använts och ett flertal kliniska prövningar pågår. Med tanke på allvarlighetsgraden och bristen på effektiv behandling vid covid-19 är det av stor vikt att svensk sjukvård bidrar till kunskapsutvecklingen genom att i möjligaste mån delta i väl designade kliniska studier.

Veklury (remdesivir)

Remdesivir är en nukleotidanalogue med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA virus (104) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (105).

En preliminär rapport från "the Adaptive covid-19 Treatment Trial" (ACTT) har publicerats. Totalt 1063 patienter randomiserades till remdesivir eller placebo och patienter som fick remdesivir förbättrades kliniskt efter i median 11 dagar jämfört med 15 dagar i placeboarmen ($p < 0,001$). Studien visade också en trend mot lägre 14-dagars-mortalitet (7,1 % för remdesivir vs 11,6 % för placebo, $p = 0,06$). 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 respiratorbehov (82). Inga virologiska data från studien har ännu offentliggjorts. En annan mindre randomiserad studie på patienter med allvarlig covid-19 från Kina (106) 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.

Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) kommitté för humanläkemedel (CHMP) har rekommenderat godkännande för marknadsföring av remdesivir för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 år med pneumonit och som kräver extra syrgastillskott. Remdesivir rekommenderas för ett så kallat villkorat godkännande för försäljning (107).

Remdesivir ges som intravenös infusion (200 mg iv dag 1, sedan 100mg iv dagligen). I Gilead-studien GS-US-5773 jämfördes 5 och 10 dagars behandling och 5 dagars behandling var likvärdigt med 10 dagars behandling hos patienter utan respiratorbehov men 10 dagars behandling kan vara av värde för patienter som försämras och läggs i respirator (108).

Bedömning: Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov och bör då initieras innan lungfunktionen har blivit så dålig att respiratorbehandling är nödvändig. Remdesivir administreras som i.v. infusion vilket innebär att det är svårt att ge utanför sjukhus. Behandlingen kan avslutas efter 5 dagar om patienten förbättras kliniskt.

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 (109). Patienter med svår covid-19 har visats ha kraftigt försämrade interferonrespons med nedreglering av interferon-stimulerade gener (86) vilket indikerar att interferoneffekten kan vara avgörande för den påvisade effekten, något som också stöds av subgrupps-analys (109). 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 (110).

Bedömning: Större studier krävs för att kunna bedöma effekten av beta-interferon, ensamt eller i kombination med andra läkemedel, vid behandling av covid-19. Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas inte.

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 (111) och klorokinfosfat uppges också ha gynnsam effekt i fallserier vars evidensvärde är lågt (112). Flera mindre studier har ingivit misstanke om ökad risk för allvarliga hjärtbiverkningar och försämrad överlevnad hos patienter med covid-19 som behandlats med klorokin (113, 114). Randomiserade studier pågår.

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 (115)

Bedömning: Inga studier med högt evidensvärde har hittills påvisat effekt av klorokin vid covid-19. Med tanke på risken för allvarliga biverkningar och rapporter om försämrad överlevnad bör klorokin inte användas vid behandling av covid-19. Det är även tveksamt med användning i nya kliniska prövningar innan resultat från pågående större randomiserade studier är klara. Om det skall användas inom ramen för kliniska prövningar bör patienter med ökad risk för hjärtbiverkningar exkluderas och noggrann monitorering av arytmier utföras.

Andra antiviraler

Studier av ett stort antal andra läkemedel med möjlig effekt på SARS-CoV-2 pågår och resultat från flera av dessa studier väntas inom några månader.

Övrig läkemedelsbehandling

Steroider

Vid viruspneumoniter (MERS/SARS/H1N1) har behandling med steroider associerats med sämre utfall (116, 117). Data från SARS, MERS och H1N1 har visat att kortisonbehandling innebär risk för allvarliga biverkningar och fördröjd virusclearance. Tillförlitliga studier av kortisonbehandlingens effekt på tid till virusnegativitet vid SARS-CoV2 saknas i dagsläget (118, 119, 120, 121, 122).

Preliminära resultat från RECOVERY-studien har presenterats i en preprint (123). 2104 patienter med covid-19 i Storbritannien randomiserades till lågdos dexametason (6 mg x 1 i tio dagar po eller iv) och 4 321 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 dödsfall kunde undvikas av 25 behandlade med syrgasbehov. Studien har ännu inte publicerats i referegranskad vetenskaplig tidskrift.

Bedömning: Lågdos kortisonbehandling, dexametason 6 mg x1 (alternativt betametason 5-6mgx1) p.o eller i.v. i upp till 10 dagar, bör erbjudas till patienter som läggs in på sjukhus med syrgasbehov och inflammationstecken (feber, CRP-stegring).

Pågående kortisonbehandling mot annan grundsjukdom skall fortsätta och dosjusteras vid allvarlig sjukdom enligt lokala riktlinjer.

Annan Immunmodulerande behandling

Svår covid-19 är kopplad till kraftig inflammation, ibland med bild som vid sekundär Hemofagocyterande lymfocytos (HLH) eller makrofagaktiveringssyndrom (MAS)-HLH. Hos svårt sjuka IVA-vårdade patienter har det diskuterats om immunadjuvant behandling som dämpar dysreglerad inflammation kan vara indicerad, fr.a. IL-6-receptorhämmare, IL-1-blockerare, JAK-hämmare och högdos intravenöst immunglobulin (IVIG). Effekten av immunmodulerande behandling på sekundär HLH av annan genes kan inte per automatik översättas till situationen vid covid-19 där det samtidigt finns en pågående aktiv virusinfektion. Inga kontrollerade studier har ännu publicerats men resultat från studier med historiska kontroller (IL-1-receptorblockeraren anakinra) (124) respektive preliminära resultat presenterade som press-releaser (IL-6-receptorhämmarna tocilizumab (125) och sarilumab (126) motiverar fortsatta kontrollerade kliniska prövningar.

Bedömning: Innan resultaten från kontrollerade studier har publicerats är det svårt att bedöma om immunmodulerande behandling har effekt vid covid-19 och om så är fallet när i förloppet och till vilka patienter det kan vara aktuellt. Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas inte.

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.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma, passiv överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har hypotetisk effekt för att neutralisera virus. Mindre fall-serier utan kontrollgrupp har presenterats (127, 128) och nyligen publicerades en studie från Wuhan i Kina där 103 patienter randomiserades 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. 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) (129). Flera andra kontrollerade studier pågår.

Bedömning: Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas för närvarande inte men kan eventuellt övervägas i speciella situationer med försämring och kvarstående höga virustal.

Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt

Hypertoni och hjärtsviktsbehandling bör hanteras som vid andra akuta infektioner. Pågående RAAS-blockad bör fortsätta men dosreduceras eller tillfälligt sättas ut vid hypotoni, hyperkalemi eller njursvikt (130).

Uppföljning av patienter med covid-19

Följoeffekterna efter covid-19 oavsett allvarlighetsgrad är i nuläget inte helt kartlagda, liksom de långsiktiga komplikationer som kan uppstå. Tidigare erfarenheter kring uppföljning av allvarliga luftvägsinfektioner (131) har 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 (132, 133). Detta har även beskrivits vid covid-19 (93) och bör beaktas vid uppföljning av covid-19 patienter. Även långvarig kognitiv påverkan har beskrivits efter SARS (134) samt vid covid-19 (135).

Det finns ännu inga nationella rekommendationer för uppföljning av patienter med covid-19. Det bör ske en nivåstrukturering av rehabiliteringsinsatser beroende på personens rehabiliteringsbehov. För att stärka kompetensen och styra rehabiliteringsinsatserna bör konsultation alternativt bedömning av specialist i rehabiliteringsmedicin ske genom hela vårdkedjan. Om högspecialiserade behov föreligger bör vården ges vid rehabiliteringsmedicinsk enhet (136–139).

Nedanstående rekommendationer ska ses som förslag på lägsta nivån av uppföljning som kan vara aktuell.

Vid utskrivning från sjukhus

Vid utskrivning ska alla patienter få 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 gångtest eller ansträngningstest, (till exempel så kallad POX-promenad för 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 tillsvidare utgå från en samlad klinisk bedömning.

Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

Uppföljning via exempelvis telefonkontakt inom 2 veckor. Därefter individuell uppföljning enligt lokala rutiner.

Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

Uppföljning via exempelvis telefonkontakt inom 2 veckor. I samband med detta ställningstagande till ytterligare uppföljning och eventuell utredning. Vårdnivå enligt lokala riktlinjer.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor.

Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

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

Uppföljande återbesök efter 1–3 månader för en klinisk kontroll med provtagning baserat på under vårdtiden påverkade organsystem, samt beslut om ytterligare utredning och upprättande av plan för uppföljning.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor.

Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

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

Uppföljande besök efter 1–3 månader för klinisk kontroll med provtagning baserat på under vårdtiden påverkade organsystem, samt beslut om ytterligare utredning och upprättande av plan för uppföljning.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor.

Uppföljning av patienter som haft en allvarlig/kritisk covid-19 bör göras via ett multidisciplinärt team. Flera specialiteter bör tidigt kopplas in i patientens vård för att optimera återhämtning och rehabilitering. Varje patient bör få en individuell plan för sin medicinska uppföljning, återhämtning och rehabilitering där följande aspekter bör beaktas:

- Vid utskrivning bör hälsoprofessioner (fysioterapeuter, arbetsterapeuter, logoped, dietist, psykolog och kurator) göra bedömning och att lägga upp en plan kring rehabilitering och övrigt stöd.
- Konsultation och erbjudande om bedömning och uppföljning avseende psykiatriska komplikationer, t.ex. depression, ångest och PTSD.
- Vid lungembolier eller annan tromboembolisk sjukdom bör koagulationsspecialist konsulteras och plan för uppföljning och ytterligare utredning göras.
- Uppföljande radiologisk kontroll beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.
- Neurologiska komplikationerna och smärttillstånd efter lång intensivvård eller allvarlig covid-19 bör beaktas och vid behov bör kontakt tas med neurolog och/eller smärtläkare.
- Beroende på grad av lungpåverkan kan lungfunktionstester vara aktuellt.

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, saturation <94 %, eller annan akut organsvikt.

Covid-19 inom hemsjukvård/Särskilt boende: Särskild uppmärksamhet avseende tidig diagnos bör ges till riskgrupper exempelvis äldre, multisjuka samt patienter inom gruppboenden då dessa patienter har högre risk för allvarlig sjukdom. Ställningstagande till om vårdnivåbegränsning är aktuellt bör göras tidigt i vårdförloppet.

Diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från övre luftvägar bör alltid ske vid misstänkt covid-19 inom samtliga vårdnivåer.

Förhållningssätt för att undvika smittspridning: Isolering i hemmet till två dagars symtomfrihet och minst 7 dagar efter symtomdebut är en grundpelare i att förhindra vidare spridning. Dessutom är det viktigt att identifiera kontakter som kan ha smittats. Sättet att utföra smittspårning ska anpassas efter instruktioner från regional smittskydds-enhet.

Under pågående pandemi ska misstanken om covid-19 vara hög vid alla former av infektionssymtom. Det bör på alla vårdnivåer ges möjlighet till provtagning med PCR-analys för SARS-CoV-2 vid misstanke om covid-19, även vid lindrig sjukdom och förekomst av enstaka symtom som kan tala för sjukdomen.

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. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas.

Förhållningssätt för att undvika smittspridning: Grundpelarna är isolering i hemmet till två dagars symtomfrihet och i minst 7 dagar efter symtomdebut och att identifiera kontakter som kan ha smittats. Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet.

Patienter med misstänkt covid-19 vid besök i primärvård

Klinisk bedömning och handläggning:

Patienter med covid-19 har ofta en lindrig symtombild men vissa patienter kan snabbt försämrans (ofta 7–10 dagar efter symtomdebut). Det är därför viktigt att både i telefonrådgivning och vid anamnesupptagning efterhöra symtomduration och om patienten upplever en försämring de senaste dagarna.

Varningstecken som bör föranleda ställningstagande till sjukhusvård:

- Allmänpåverkan
- Andningsfrekvens >24/min vid upprepad mätning
- Vilo/ansträngningsdyspné
- SaO₂<94 %* vid luftandning
- Andra symtom talande för allvarlig infektionssjukdom

Lungemboli bör övervägas som differentialdiagnos vid hastigt försämrad 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. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas. 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.

Trombosprofilax

Trombosprofilax bör övervägas.

Vårdhygieniskt förhållningssätt:

Att hålla fysiskt avstånd är en viktig förbyggande åtgärd inom primärvård. När det är möjligt med bibehållen patientsäkerhet kan distanshandläggning utökas samtidigt som mottagningsarbetet delvis omorganiseras. Ett säkrare arbetssätt kan åstadkommas med tidig sortering av patienter så att man direkt vid ankomst kan skilja flöden av misstänkt smittsamma från inte misstänkt smittsamma. Vid nära kontakt med patienter används rutiner och skyddsutrustning enligt tabell 1. Socialstyrelsen har i samarbete med Kunskapscentrum Katastrofmedicin, Karolinska Institutet utgivit praktiska förslag för hur Vårdcentraler kan organisera sitt arbete för ett säkert arbetssätt under covid-19 pandemin (140).

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet.

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

Klinisk bedömning och handläggning

Dödligheten i covid-19 är hög bland personer med multipla riskfaktorer boende inom kommunal vård och omsorg. Det är därför av stor vikt att det finns uppmärksamhet på symtom som kan inge misstanke om covid-19 i denna grupp. Symtomen kan vara ospecifika och otydliga, med förändrat mentalt status som enda symptom (141, 142).

Mikrobiologisk diagnostik

Det bör ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR-analys vid misstanke om covid-19. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas. Om patienten provtas 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.

Trombosprofylax

Trombosprofylax bör övervägas till patienter med en allvarligare sjukdomsbild och immobilisering. 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 (79).

Steroider

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

Vårdhygieniskt förhållningssätt

Folkhälsomyndigheten har gett rekommendationer för att förbygga smittspridning på äldreboenden som inkluderar att förbygga smitta från personal till vårdtagare (143) och att använda laborietestning för att tidigt upptäcka smitta (144). Den sannolikt enskilt viktigaste åtgärden är att personal ska stanna hemma och inte arbeta vid symptom på covid-19. Skyddsåtgärder för att hindra smitta från patienter till personal följer samma principer som inom annan vårdverksamhet (tabell 1).

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet.

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
- 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. Lungemboli bör övervägas som differentialdiagnos vid hastigt försämrad andning.

*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 högflödessyrgasbehandling 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 högflödessyrgasbehandling

Mikrobiologisk diagnostik

Patient med misstänkt covid-19 och behov av sjukhusvård skall provtas med PCR-analys för SARS-CoV-2. Diagnostik bör finnas tillgänglig dygnet runt och korta svarstider bör eftersträvas. Prov 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 (79).

Steroider

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

Antiviral behandling

Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med hypoxi och behov av syrgasbehandling.

Vårdhygieniskt förhållningssätt

Att hålla fysiskt avstånd, att ha ett arbetssätt med sortering av patienter efter misstänkt smittsamhet samt triage är viktiga förbyggande patient- och personalsäkerhetsåtgärder inom akutsjukvård under covid-19 pandemin. Dessa principer tillsammans med användning av skyddsutrustning ska också användas inom ambulanssjukvården inklusive ambulansflyget enligt regionala rutiner och nationella riktlinjer (145). Flöden av misstänkt smittsamma och ej misstänkt smittsamma patienter bör som en grundregel skiljas vid ankomsten till en akutmottagning. Socialstyrelsen har i samarbete med Kunskapscentrum Katastrofmedicin, Karolinska Institutet utgivit stöd för att arbeta med triage utanför en akutmottagning för att skilja patienter med misstänkt covid-19 från övriga patienter (146). Misstänkt smittade patienter vårdas i första hand på eget rum. Endast i ett läge där platskapaciteten överskridits delas vårdrummet med andra patienter med covid-19 innan diagnosen är fastställd. Patienten bör komma till mottagande enhet för inläggning utan att i onödan passera annan mottagning eller vårdavdelning. Principen att hålla fysiskt avstånd kan också i många situationer användas i sjukhusmiljön och bidrar till personalskydd mot smitta. Hygienrutiner och personlig skyddsutrustning beskrivs i tabell 1, i rekommendationer från Folkhälsomyndigheten (147) samt i regionalt framtagna rutiner. Vid svår sjukdom är det relativt vanligare att aerosolbildande procedurer behöver genomföras och den ökade smittrisen måste då beaktas, särskilt om patienten befinner sig i tidig fas (0–7 dagar) efter symtomdebuten då virusnivåerna ofta är höga i övre luftvägar.

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskyddsmyndighet.

Skyddsutrustning	Prata med patient (avstånd >1-2 m)	Vårdåtgärd utan risk för kontakt med kroppsvätskor (t.ex. kontroll vitalparametrar)	Vårdåtgärd med risk för kontakt med kroppsvätskor (t.ex. ta blodprov, tömma KAD-påse, lägesändring)	Vårdåtgärd hos patient med hög smittsamhet (nyligen insjuknad med svår/kritisk covid-19 och hosta)	Vårdåtgärd med risk för smittsam aerosolbildning (t.ex. HLR, CPAP, BiPAP, endotrakeal intubation)
Basala hygienrutiner	JA ✓	JA ✓	JA ✓	JA ✓	JA ✓
Plastförkläde utan ärm*	NEJ ✗	JA ✓	JA ✓	JA / NEJ ✓/✗	JA / NEJ ✓/✗
Plastförkläde med lång ärm*	NEJ ✗	NEJ ✗	NEJ ✗	JA / NEJ ✓	JA / NEJ ✓/✗
Visir/Skyddsglasögon	NEJ ✗	JA ✓	JA ✓	JA ✓	JA ✓
Kirurgiskt munskydd	NEJ ✗	JA ✓	JA ✓	JA ✓	NEJ ✗
Andningsskydd FFP2/FFP3	NEJ ✗	NEJ ✗	NEJ ✗	NEJ ✗**	JA ✓
Handskar	NEJ ✗	NEJ ✗	JA ✓	JA / NEJ ✓/✗	JA / NEJ ✓/✗

Tabell 1. Lathund för val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19.

* Vårdsituationen styr valet av plastförkläde respektive behovet av skyddshandskar. Det är graden av kontakt med kroppsvätskor på armar och kläder respektive händerna som avgör. Ett arbetssätt med frekvent handdesinfektion enligt basala hygienrutiner ska eftersträvas.

** Andningsskydd kan av praktiska vårdlogistiska skäl övervägas som generell skydd på avdelningar med mycket vård ansikte mot ansikte, aerosolbildande procedurer samt långa expositionstider för nyinsjuknade patienter med bekräftad 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 och organisationer har lämnat synpunkter.

Svensk Förening för Klinisk Kemi, Svensk Internmedicinsk förening, Svensk förening för akutsjukvård, Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård, Nationella Strama, NPO Lung- och allergisjukdomar, Svensk Reumatologis 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 Smärtiläkarföreningen, NPO rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin, Svensk Förening för Medicinsk Radiologi, Svensk Förening för Hematologi.

Svenska läkaresällskapet har bistått med utskick av remissversion.

Socialstyrelsen har bistått med synpunkter på dokumentets struktur och omfattning.

Copyright 2020 Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi. Dokumentet kan användas om källhänvisning görs.

Mediahuset i Göteborg har redigerat dokumentet.

Referenser

1. Gorbalenya A E, Baker S C, Baric R S, de Groot R J, Drosten C, Gulyaeva A A, Haagmans B L, Lauber C, Leontovich A M, Neuman B W, Penzar D, Perlman S, Poon L L M, Samborskiy D V, Sidorov I A, Sola I, Ziebuhr J. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology* volume 5, pages 536–544 (2020)
2. Chu *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: e14–23
3. Lamers *et al*: SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 01 May 2020: eabc1669
4. Puelles *et al*: Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, May 13, 2020.
5. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. Scientific brief. 29 March 2020. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
6. Zheng Shufa, Fan Jian, Yu Fei, Feng Baihuan, Lou Bin, Zou Qianda *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
7. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? *Indoor Air* 2006; 16(5): 335-47.
8. Gralton *et al*. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect* 2011; 62(1):1-13.
9. 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.
10. WHO. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. 2020.
11. Chu D K, Akl E A, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann H J. 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. *The Lancet*, Published Online June 1, 2020.
12. 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.
13. Liu Y, Ning Z, Chen Y, *et al*: Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020.
14. Jie Zhou JAOH, James R. *et al*. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London. Unpublished article. medRxiv 2020.05.24.20110346
15. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, *et al*: Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382:1564-1567.
16. ECDC. Heating, ventilation and air-conditioning systems in the context of COVID-19. Technical report 22 June 2020.
17. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, *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):1610-1612.
18. 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 May 12;S0196-6553(20)30275-3.
19. Guo ZD, Wang ZY, Zhang SF, *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).
20. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, *et al*: Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020.
21. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, *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*, Published online May 1, 2020.
22. Aerosolgenererande arbetsmoment inom hälso- och sjukvård, tandvård och socialtjänst. Dnr. 4.3-13397/2020. Socialstyrelsen. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/aerosolgenererande-arbetsmoment-inom-halso-sjuk-och-tandvard-covid19.pdf>
23. Risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrimmor. SBU:s upplysningstjänst. Rapport UT202022. Senast besökt 21 juni 2020. www.sbu.se/

24. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al*: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020.
25. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, *et al*: Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med* 2020; 382:2081-2090.
26. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395(10227): e47.
27. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-om-kriterier-for-bedomning-av-smittfrihet-vid-covid-19/?pub=72947>
28. Nacoti M, Ciocca A, Eng M, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, Goisis G, Bonacina D, Fazzi F, Naspro R *et al*. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. *NEJM Catalyst*, March 21, 2020.
29. Heneghan C, Oke J, Jefferson T. COVID-19 How many Healthcare workers are infected? *CEBM*, The Centre for Evidence-Based Medicine.
30. Rickman *et al*. *Clinical infectious Diseases* preprint <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa816>
31. <https://www.socialstyrelsen.se/35andomize-och-data/35andomize/35andomize-om-covid-19/>
32. <https://www.weforum.org/agenda/2020/04/10-april-who-briefing-health-workers-covid-19-ppe-training/>
33. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/causesofdeath/bulletins/coronaviruscovid19relateddeathsbyoccupationenglandandwales/deathsregistereduptoandinclusing20april2020>
34. Douglas M, Katikireddi S V, Taulbut M, McKee M, McCartney G. Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ* 2020;369:m1557.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. 13 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020;
36. Rekommendationer för handläggning och val av skyddsåtgärder mot covid-19 inom vård och omsorg. Folkhälsomyndigheten 8 juni 2020;
37. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim guidance 19 march 2020.
38. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. 13 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
39. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, van Driel ML, Nair NS, Jones MA, Thorning S, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD006207.
40. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, Tikka C, Ruotsalainen JH, Kilinc Balci FS. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD011621.
41. Khunti K, Greenhalgh T *et al*. 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? *CEBM*, The Centre for Evidence-Based Medicine.
42. French, *et al*. (2016). Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 10(4), 268–290.
43. Lindsley WG *et al*: Efficacy of face shields against cough aerosol droplets from a cough simulator. *J Occup Environ Hyg*. 2014;11(8):509-518.
44. Milton DK *et al*: Influenza virus aerosols in human exhaled breath: particle size, culturability, and effect of surgical masks. *PLoS Pathog* 2013 Mar;9(3):e1003205
45. Leung, N.H.L., Chu, D.K.W., Shiu, E.Y.C. *et al*. Respiratory virus shedding in exhaled breath and efficacy of face masks. *Nat Med* 26, 676–680 (2020)
46. Åtgärder för att minska smittspridning av covid-19 från personal till äldre brukare och patienter. 8 maj 2020. Artikelnummer: 20068 Folkhälsomyndigheten.
47. Advice on the use of masks in the context of COVID-19 Interim WHO guidance 5 June 2020
48. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/provtagningsindikation-misstankt-fall-av-covid-19/>
49. <https://www.who.int/csr/sars/sampling/en/#summary>
50. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/laboratorieanalyser-och-tjanster/analyskatalog/pcr/sars-coronavirus/>
51. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. Ginocchio C C, McAdam A J. *Journal of Clinical Microbiology* Sep 2011, 49 (9 Supplement) S44-S48.

52. <https://www.vardhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/molekylarbiologisk-pavisning-av-virus-och-andra-luftvagspatogener/>
53. <https://www.vardhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/tillvagagangssatt/>
54. Vermeiren *et al*: Comparison of Copan Eswab and FLOQSwab for COVID-19 Diagnosis: Working around a Supply Shortage. *Journal of Clinical Microbiology* May 2020, 58 (6) e00669-20.
55. Avaniss-Aghajani *et al*: Validation of the Hologic's Aptima Unisex and Multitest Specimen collection kits used for Endocervical and Male Urethral Swab Specimen (Aptima Swab) for sample collection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology* Apr 2020, JCM.00753-20.
56. Freire-Paspuel *et al*: Cotton tipped plastic swabs for SARS-CoV-2 RT-qPCR diagnosis to prevent supplies shortage. medRxiv 2020.04.28.20079947
57. Lblanc *et al*: A combined oropharyngeal/nares swab is a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the detection of SARS-CoV-2. *J Clin Virology*, Volume 128, July 2020, 104442
58. Xu, R., Cui, B., Duan, X. *et al*. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci* 12, 11 (2020).
59. Williams *et al*: Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology* Apr 2020, JCM.00776-20
60. Corman *et al*: Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3):pii=2000045.
61. Nalla *et al*: J Clin Microbiol. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *Journal of Clinical Microbiology* May 2020, 58 (6) e00557-20.
62. Lieberman *et al*: J Clin Microbiol. Comparison of Commercially Available and Laboratory Developed Assays for in vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. *Journal of Clinical Microbiology* Apr 2020, JCM.00821-20.
63. Lescure *et al*: Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 697–706. Published Online March 27, 2020.
64. Lin *et al*: CCLM Comparison of throat swabs and sputum specimens for viral nucleic acid detection in 52 cases of novel coronavirus (SARS-Cov-2)-infected pneumonia (COVID-19). *Clin Chem Lab Med* 2020.
65. Wu *et al*: Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis*, April 2020.
66. Pan Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*, February 2020.
67. Liu *et al*: Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Mary Ann Liebert, Inc.* April 2020.
68. Yu, X., Sun, S., Shi, Y. *et al*. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care* 24, 170 (2020).
69. Sun Baoqing Sun *et al*: Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 9:1, 940-948.
70. Long, Q., Liu, B., Deng, H. *et al*. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* (2020).
71. Hou, H., Wang, T., Zhang, B., Luo, Y., Mao, L., Wang, F., Wu, S. and Sun, Z. (2020), Detection of IgM and IgG antibodies in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Transl Immunol*, 9: e1136
72. Perera Ranawaka APM *et al*: Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(16):pii=2000421.
73. Ni *et al*: Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals, *Immunity* (2020).
74. Kissler *et al*: Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 22 May 2020: 860-868
75. Huang *et al*: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
76. Ling Mao, Huijuan Jin, Mengdie Wang *et al*: Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690.
77. Zhou *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: 1054–62
78. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239–1242.
79. Rawson *et al*: Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing, *Clinical Infectious Diseases*, ciae530.

80. Poissy J *et al*: Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *AHA Journals*, April 2020.
81. Klok *et al*: Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research* Volume 191, July 2020, Pages 148-150.
82. Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, Mehta A K, Zingman B S, Kalil A C, Hohmann E, Chu H Y, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg R W *et al*. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, May 22, 2020.
83. Williamson *et al*: OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *medRxiv* 2020.05.06.20092999.
84. Hoffman *et al*: SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 271–280 April 16, 2020.
85. Santosha A. Vardhana, Jedd D. Wolchok; The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 1 June 2020; 217 (6): e20200678.
86. Hadjadj J *et al*: Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *medRxiv* 2020.04.19.20068015
87. Blanco-Melo *et al*: Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045 May 28, 2020.
88. Vabret *et al*: Immunology of COVID-19: Current State of the Science, *Immunity* (2020).
89. McGonagle *et al*: Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020.
90. <http://www.sfmr.se/sidor/covid-19/>
91. Wong *et al*: Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* 0 0:0.
92. Ye, Z., Zhang, Y., Wang, Y. *et al*. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol* (2020).
93. Bernheim *et al*: Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020 295:3.
94. Shi *et al*: Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 425–34.
95. Revel, M., Parkar, A.P., Prosch, H. *et al*. COVID-19 patients and the radiology department – advice from the European Society of Radiology (ESR) and the European Society of Thoracic Imaging (ESTI). *Eur Radiol* (2020).
96. Henry, B., de Oliveira, M., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* (published online ahead of print), 20200369.
97. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* (published online ahead of print), 20200198.
98. Frat JP, *et al*: High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196
99. Despres, C., Brunin, Y., Berthier, F. *et al*. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Crit Care* 24, 256 (2020).
100. Thompson *et al*: Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. Published online June 17, 2020.
101. Xu, Q., Wang, T., Qin, X. *et al*. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19: a case series. *Crit Care* 24, 250 (2020).
102. <http://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/04/SSTH-covid-19.pdf>
103. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, Clark C, Iba T. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023–1026.
104. Agostini *et al*: Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* Mar 2018, 9 (2) e00221-18
105. Choy *et al*: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research* Volume 178, June 2020, 104786
106. Wang *et al*: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a 37 randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78
107. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>

108. Goldman J D, Lye D C B, Hui D S, Marks K M, Bruno R, Montejano R, Spinner C D, Galli M, Ahn M-Y, Nahass R G, Chen Y-S, SenGupta D *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, May 27, 2020.
109. Hung *et al.*: Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, 38 randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1695–704
110. Cao *et al.*: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799
111. Yao *et al.*: In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), *Clinical Infectious Diseases*, ciaa237
112. Gao *et al.*: Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies, *BioScience Trends*, 2020, Volume 14, Issue 1, Pages 72-73, Released March 16, 2020
113. Magagnoli *et al.*: Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *medRxiv* 2020.04.16.20065920
114. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(4):e208857.
115. Boulware D R *et al.*: A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *NEJMoa*2016638.
116. Stockman *et al.*: SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Medicine* 3(9): e343
117. Arabi *et al.*: Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, Volume 197, Issue 6.
118. IDSA – Bimraj *et al.*: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa478
119. Zhou, W., Liu, Y., Tian, D. *et al.* Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Sig Transduct Target Ther* 5, 18 (2020).
120. Wu C, Chen X, Cai Y, *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.* Published online March 13, 2020.
121. Fang *et al.*: Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *Journal of Infection*, YJINF m5G;April17,2020;9:4
122. Fadel *et al.*: Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa601
123. Peter Horby *et al.*: Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *medRxiv* 2020.06.22.20137273.
124. Cavalli G *et al.*: Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e325–31
125. <https://pipelinereview.com/index.php/2020042874458/Antibodies/Tocilizumab-improves-significantly-clinical-outcomes-of-patients-with-moderate-or-severe-COVID-19-pneumonia.html>
126. <https://www.sanofi.com/-/media/Project/One-Sanofi-Web/Websites/Global/Sanofi-COM/Home/media-room/press-releases/2020/2020-04-27-12-58-00-2022288-en.pdf>
127. Shen C, Wang Z, Zhao F, *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582–1589.
128. Duan *et al.*: Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* Apr 2020, 117 (17) 9490-9496.
129. Li L, Zhang W, Hu Y, *et al.* Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Published online June 03, 2020.
130. Kreutz R *et al.*: Hypertension, the Renin-Angiotensin System, and the Risk of Lower Respiratory Tract Infections and Lung Injury: Implications for COVID-19. *Cardiovasc Res* 2020 Apr 15;cvaa097.
131. https://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/wardprogram_pneumoni_2016.pdf
132. Zhang, P., Li, J., Liu, H. *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* 8, 8 (2020).
133. Das *et al.*: Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian Journal of Radiology and Imaging*, 2017 Volume: 27 Issue Number: 3 Page: 342-349

134. Lam MH, Wing Y, Yu MW, *et al.* Mental Morbidities and Chronic Fatigue in Severe Acute Respiratory Syndrome Survivors: Long-term Follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2142–2147.
135. Troyer *et al.*: Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 13 April 2020.
136. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/nytt-stod-for-att-mota-okat-behov-av-rehabilitering-efter-covid-19/>
137. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-covid19.pdf>
138. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-slutenvard-covid19.pdf>
139. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-primarvard-covid19.pdf>
140. Triage/flöden och arbetssätt vid covid-19. Stöd till primärvården – covid-19. 2020-04-07 Dnr 4.3-13192/2020. www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/stod-till-halso-och-sjukvard/
141. Ward C F, Figie G S, McDonald W M. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 15 May 2020.
142. Beach S R, Praschan N C, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, Fricchione G L, Smith F A. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *General Hospital Psychiatry*, Volume 65, July–August 2020, Pages 47-53
143. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/374af5c7b8294ed8ad5348eefc717f09/atgarder-minska-risken-smittspridning-covid-19-personal-aldre-omsorstagare-patienter-kort.pdf>
144. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/provtagning-for-covid-19-inom-sarskilt-boende-for-aldre/>
145. Kunskapsstöd vid luftburna ambulanstransporter med helikopter och flygplan av patienter med misstänkt eller bekräftad covid-19. Socialstyrelsen 2020-04-17 Dnr 4.3-12110/2020. www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/stod-till-halso-och-sjukvard/
146. Yttre triage för gående patienter på akutmottagning (covid-19). Socialstyrelsen 2020-03-20. www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/stod-till-halso-och-sjukvard/
147. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/r/rekommendationer-for-handlaggning/>