

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 2.3 januari 2021

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

Innehållsförteckning

Introduktion	5
Processbeskrivning	5
Omfattning.....	5
Avgränsningar	5
Kunskapsutveckling och uppdatering	6
Deltagare.....	7
Uttalande från redaktörerna om strategier	8
Virus, smittsamhet och vårdhygieniska aspekter	9
SARS-CoV-2	10
Smittsamhet.....	10
Smittvägar.....	10
Droppsmitta	10
Aerosolsmitta	10
Kontaktsmitta.....	11
Inkubationstid.....	11
Aerosolgenererande procedurer.....	11
Smittsamhetsperiod	12
Heterogent spridningsmönster	12
Smittfriförklaring av patienter med covid-19.....	12
Spridning av covid-19 i vård och omsorg	12
Skyddsåtgärder mot smittspridning i vården	13
Evidens för effekt av fysiska interventioner.....	14
Personlig skyddsutrustning med skyddsglasögon, ansiktsvisir, munskydd eller andningsskydd ..	15
Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2.....	16
Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2.....	16
Antigendiagnostik.....	17
Serologisk diagnostik vid covid-19	18
Antikropps-analys vid sjukdom	18
Antikropps-analys med frågeställning genomgången infektion/immunitet	18
Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning.....	20
Klinisk bild	21
Definitioner:	21
Vårdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom	21
Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt	22
Radiologisk diagnostik	22
Laboratediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård.....	23
Behandling.....	24

Syrgasbehandling	24
Antibiotika.....	24
Antikoagulation.....	24
Antiviral terapi	25
Veklury (remdesivir)	25
Beta-interferon kombinationer	26
Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat	27
Andra antiviraler.....	27
Immunmodulerande behandling	27
Steroider	27
JAK-hämmare	28
Interleukinhämmare.....	29
Övrig behandling.....	29
Konvalescentplasma.....	29
Monoklonala antikroppar.....	30
Vitaminer och spårämnen	31
Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt	31
Nutrition	31
Fysioterapi och positionering vid svår covid-19	31
Uppföljning av patienter med covid-19	32
Vid utskrivning från sjukhus	32
Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad).....	32
Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad)	33
Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad).....	33
Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård/långvarig (> 2 veckor) IMA-vård med icke-invasiv ventilation.....	33
Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer	35
Personer med misstänkt covid-19 i hemmet.....	35
Klinisk bedömning och Handläggning	35
Mikrobiologisk diagnostik.....	35
Patienter med misstänkt covid-19 vid besök i primärvård.....	36
Klinisk bedömning och handläggning:.....	36
Mikrobiologisk diagnostik.....	36
Trombosprofylax	36
Vårdhygieniskt förhållningssätt:.....	36
Vårdtagare med misstänkt och bekräftad covid-19 i kommunal vård och omsorg	37
Klinisk bedömning och handläggning.....	37
Mikrobiologisk diagnostik.....	37
Trombosprofylax	37
Antibiotikabehandling	37

Steroider	37
Vårdhygieniskt förhållningssätt	37
Patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 som söker eller remitteras till akutmottagning eller vårdas på sjukhus	38
Klinisk bedömning och indikation för slutenvård	38
Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning	38
Mikrobiologisk diagnostik	38
Övrig laboratoriediagnostik	38
Radiologisk diagnostik	38
Trombosprofylax	39
Antibiotikabehandling	39
Steroider	39
Antiviral behandling	39
Vårdhygieniskt förhållningssätt	39
Tack	41
Referenser	42

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 sammanställdes i maj 2020 för att skapa en bas för utredning, handläggning och behandling av patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 i Sverige. Vårdprogrammet är ett professionsdokument men och har skickats på remiss till samtliga specialitetsföreningar inom Svenska läkaresällskapet (SLS), Referensgruppen för Antiviral terapi, (RAV), Referensgruppen i Klinisk Virologi (RKV), Folkhälsomyndigheten (Fohm), Läkemedelsverket (LMV) och de nationella programområden (NPO) inom regionernas nationella system för kunskapsstyrning som identifierats som särskilt berörda av detta dokument.

Processbeskrivning

I början av maj 2020 kontaktade Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska hygienläkarföreningen och Föreningen för klinisk mikrobiologi och föreslog ett framtagande av ett nationellt vårdprogram för covid-19. Arbetsgrupper rekryterades inom föreningarna och processen förankrades med SLS samt NPO Infektionssjukdomar, NPO medicinsk diagnostik och Socialstyrelsen i dialogmöten. Arbetsgrupperna har i första hand använt review-granskade vetenskapliga arbeten som stöd för rekommendationerna men även så kallade "pre-prints", som av expertgrupperna bedömts ha hög kvalitet, har använts när publicerade rapporter saknats. Arbetsgrupperna har också i förekommande fall försökt hänvisa till myndigheters och andra specialitetsföreningars arbeten som varit relevanta för rekommendationerna. Då den evidens som hittills finns om covid-19 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.

Omfattning

Vårdprogrammet innehåller stöd och kunskapsunderlag för klinisk bedömning, utredning, provtagning, mikrobiologisk analys och behandling av vuxna patienter med misstanke om eller bekräftad covid-19. Det 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 kompletterar men ersätter inte rekommendationer om vårdhygien eller arbetsmiljö avseende smittrisker från Socialstyrelsen, Folkhälsomyndigheten eller Arbetsmiljöverket. Vårdprogrammet ger nationell vägledning till praktisk integrering av myndigheternas rekommendationer i sjukvården.

Avgränsningar

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

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

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

Kunskapsutveckling och uppdatering

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.

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

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

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

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

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

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, 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 strategier

Covid-19 pandemin innebär stora utmaningar för sjukvården som behöver mötas av långsiktigt hållbara strategier. Hela vårdssystemet måste därför kunna hantera patienter med covid-19. Några viktiga faktorer för att nå dit är att sjukvårdspersonal känner sig involverade i processer för patientvården, är väl utbildade om covid-19, att det finns förtroende för skyddsåtgärder och att det finns effektivt och tydligt ledarskap. Lätt tillgänglig diagnostik för SARS-CoV-2 är avgörande för att begränsa smittspridning i samhället och för att ge rätt råd till personer som insjuknar i covid-19. Test bör vara allmänt tillgängliga och tas på vida indikationer. Möjlighet till egen provtagning i hemmet eller på arbetsplatsen kan vara den mest effektiva strategin för detta. Det är viktigt att all icke-godkänd specifik behandling som prövas mot covid-19 endast ges i ramen av kliniska studier för att nytta respektive risker skall kunna klarläggas. Vaccinering med effektiva och säkra vaccin är av högsta prioritet för att minska smittspridning i samhället och på sjukhus. Även vid godkännande och användning av vaccin bör gängse principer för att bedöma risker och nytta tillämpas.

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. Smittrisken 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. Så kallade aerosolgenererande procedurer antas öka risken för höga viruskoncentrationer men sambandet är fortfarande dåligt studerat. Inkubationstiden är 2 - 14 dagar med ett medeltal på 5 – 6 dagar. 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. En del personer saknar helt symptom.

Skyddsåtgärder:

Följ dessa fyra principer för att förebygga smittspridning i vården:

1. Håll alltid fysiskt avstånd ($\geq 1-2$ meter) mellan personer när det är praktiskt genomförbart.
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. Säkerställ att sorteringen inte orsakar fördröjningar av handläggning som är tidskritisk.
3. Säkerställ att all vårdpersonal för att skydda sig själva 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 andningskydd FFP2 eller FFP3. Om visiret inte når nedan hakan finns det risk för stänk mot munnen och då ska munskyddet respektive andningskyddet vara vätskeresistent.
4. Använd arbetsätt och skyddsåtgärder som skyddar andra. Det inkluderar följsamhet till basala hygienrutiner och andra arbetsätt som förhindrar smittspridning från personal till 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-CoV-2. Viruset tillhör betacoronavirus och återfinns i undergruppen Sarbecovirus som även inkluderar SARS-CoV-1 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-CoV-2 genetiskt mest likt SARS-CoV-1 som spreds i början av 2000-talet men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott. Viruset muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt men med lägre frekvens än exempelvis influensavirus och förekommer i olika varianter. Betydelsen av virusvarianter för exempelvis smittsamhet och symtombild är ofullständigt klarlagd. Vissa genetiska varianter av SARS-CoV-2 har av WHO, ECDC och Folkhälsomyndigheten (2, 3) klassats som särskilt bekymmersamma eftersom de eventuellt kan spridas mer effektivt än andra varianter. Preliminära data har också kunnat visa att några av de vacciner som nu utvecklas mot SARS-CoV-2 möjligen ger antikroppar med lägre neutraliserande förmåga in vitro mot en del av dessa varianter (4, 5). Om denna minskade förmåga att neutralisera viruset påverkar den faktiska skyddseffekten mot infektion är ännu ej klarlagt. De metoder som idag används i Sverige för påvisning av SARS-CoV-2 (RNA och antigen) kan påvisa även de nya varianterna. Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma när viruset utsätts för ökat selektionstryck pga av ökande immunitet i befolkningen. Övervakning genom sekvensering av PCR-positiva prov görs vid de mikrobiologiska laboratorerna.

Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (6, 7, 8).

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 droppsmitta mot ögon/näsa/mun, via kontaktsmitta och i vissa situationer via aerosolsmitta (5). Virus RNA har detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor men potentialen för smittöverföring anses liten (9, 10).

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 (11, 12). Dessa stora droppar ($\geq 100 \mu\text{m}$) faller mot golvet, oftast inom 2 meter (13). Smitta med sådana droppar kallas droppsmitta. Denna smittväg anses vara betydelsefull för SARS-CoV-2 då kontaktspårning kring smittade fall visar att relativt nära kontakt krävs för smitta (9). 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 $>1\text{ m}$ (14).

Aerosolsmitta

Mindre droppar kan utsöndras från luftvägarna på liknande sätt som stora droppar. Vätskedroppar i luft som är $<100 \mu\text{m}$ kallas fysikaliskt för aerosol. Inom det medicinska området används begreppet aerosolsmitta och då avses smittsamma droppar som är betydligt mindre än $100 \mu\text{m}$, ofta avses storlekar $<5\text{--}20 \mu\text{m}$. Mindre droppar ($<5\text{--}20 \mu\text{m}$) sjunker sakta mot golvet, kan hålla sig kvar i luften en längre tid, följer lättare luftströmmar och kan vid inandning nå de nedre luftvägarna. En skarp gräns mellan större och mindre droppar som skulle ge droppsmitta respektive aerosolsmitta saknas i praktiken. I samband med nära kontakt med en smittad individ kan därför både droppsmitta med stora droppar och aerosoler med mindre droppar från tal och andning vara bidragande i smittsamheten (15). Aerosolsmitta på längre håll än enstaka meter är sparsamt dokumenterat och är i publicerade utbrottsutredningar oftast förknippat med otillräckligt ventilerade lokaler med trängsel,

långa expositionstider, särskilda luftströmmar eller ökad utsöndring från en högsmittsam individ vilket talar för att relativt höga koncentrationer av virusinnehållande aerosol krävs för smitta (16). Dessa situationer lyfts även fram av ECDC och Folkhälsomyndigheten som riskmiljöer för smittöversföring. Utspädning på grund av avstånd, luftvolym och ventilation motverkar denna smittväg, varför exempelvis risken för spridning via ventilationskanaler bedöms som mycket låg (16). Högre koncentrationer antas också kunna förekomma i samband med så kallade aerosolgenererande procedurer (se nedan) (17). De luftmätningar som hittills finns redovisade visar att infektiöst SARS-CoV-2 kan finnas i luft, även i små partiklar, i anslutning till patienter med covid-19, men oftast i låga koncentrationer (18-21).

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 (22, 23, 24). SARS-CoV-2 kan överleva på ytor i dagar och bör därför kunna smitta via kontaktsmitta (25). Kontaktsmitta via kontaminerade föremål utan samtidig nära kontakt med en infekterad individ är dock ännu inte väl beskrivet. Studier av smitta i djurmodell stöder att smitta via kontaminerat material är en mindre vanlig smittväg jämfört med dropp/aerosolsmitta (26).

Inkubationstid

Inkubationstiden för SARS-CoV-2 hos människa är 2 - 14 dagar med ett medeltal på 5 – 6 dagar (27). Nya studier visar att personer äldre än 75 år och yngre än 14 år har längre inkubationstider så att inkubationstiderna kan beskrivas med en U-formad kurva över åldrar, yngre vuxna 15-24 år har ofta kort inkubationstid på cirka 2 dagar (28, 29).

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 (30). 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.

WHO och ECDC 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 (30, 31). SBU publicerade den 8 juni 2020 en rapport om risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrimma (31). 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. En nyare studie av aerosolbildning vid olika metoder för distribution av syrgas visade inte ökad aerosolbildning vid användning av högflödesgrimma eller icke-invasiv ventilation (32).

Att reducera möjliga smittrisker vid källan oberoende av om det finns någon känd smitta är en grundläggande princip inom vårdhygien. Därför förordas att ersätta möjliga smittsamma aerosolbildande procedurer när det finns andra medicinskt likvärdiga alternativ. Ett sådant exempel

är att vid behandling av obstruktiva patienter använda sprayinhalator med spacer istället för nebulisator.

Smittsamhetsperiod

Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symptomdebuten (33). Därefter ses i de flesta fall sjunkande viruskoncentrationer. Virus har varit svårt att odla mer än 7–8 dygn efter symptomdebut (33, 34). Svår eller kritisk sjukdomsgrad, liksom immunsuppression, kan dock förlänga virusutsöndringen och viabelt virus har i denna patientgrupp kunnat påvisas ända till minst 20 dagar efter symptomdebuten (35). Vid kontaktspårning noteras sekundärfall oftare vid kontakt strax före eller strax efter symptomdebut, medan smitta efter mer än en veckas sjukdom är ovanligt (36). Presymptomatisk smitta 1–3 dagar innan en tydlig symptomdebut har rapporterats vid upprepade studier och verkar utgöra en betydande del av all smitta (34–38).

Heterogent spridningsmönster

Betydande skillnader i smittsamhet mellan olika infekterade individer har noterats (39, 40). Smittspridning med många sekundärfall, kallas ibland "superspreading events" (41). Vad som ligger bakom skillnader i smittsamhet är oklart, men sannolikt har virusnivåer i luftvägssekret, symptom och människors beteende och den lokal där smitta sker betydelse. Analyser av smittspåringsdata från Hongkong och Kina för covid-19 i samhället tyder på att 15–20 procent av de infekterade orsakat 80 procent av smittspridningen, data visar också att hushållskontakt är den vanligaste smittvägen (42, 43, 44). Det saknas ännu bra data från hälso- och sjukvård som svarar på frågan om enstaka individer står för en stor del av smittspridningen men erfarenheter från regionernas smittspårning i Sverige tyder på att det finns sådana mönster även vid spridning inom hälso- och sjukvård.

Smittfriförklaring av patienter med covid-19

Grundregeln för minsta tid till smittfrihet är >2 dygns feberfrihet och allmän förbättring samt att det ska ha förflutit minst 7 dagar efter insjuknandet enligt Folkhälsomyndighetens vägledning för bedömning av smittfrihet. För att undvika smitta i särskilt känsliga vårdmiljöer som till exempel särskilda äldreboenden används med hänvisning till försiktighetsprincipen tidsgränsen 14 dagar sedan symptomdebut. För personer som vårdats ineliggande med syrgasbehov eller haft allmänpåverkan men inte behövt IVA-vård gäller >2 dygns feberfrihet med stabil klinisk förbättring och 14 dagar sedan symptomdebut. Kritiskt sjuka personer med organsvikt som vårdats på IVA samt immunsupprimerade personer gäller som tumregel >2 dygns feberfrihet, stabil klinisk förbättring och 21 dagar efter symptomdebut (45). Om antikroppar mot SARS-CoV-2 kan påvisas med kvalitetssäkrad metod så stöder det att personen kan betraktas som smittfri, studier visar att det korrelerar med när aktivt virus inte längre kan påvisas (34, 46, 47).

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 (48). Det finns nu omfattande kunskap om hur covid-19 har spridits på sjukhus och på institutioner för äldreomsorg, ofta i form av utbrott som även drabbat vårdpersonalen (49). Det står också klart att smittspridning drabbar många andra yrkesgrupper med många, nära och frekventa kontakter med människor i samhället, till exempel chaufförer, personal inom livsmedelsindustri, tillverkningsindustrin och i kontorsmiljö. En analys av proportion med covid-19-diagnos bland 3,5 miljoner yrkesarbetande personer i Norge visade en riskökning med odds ratio 1.5–3.5 för läkare, sjuksköterskor, tandläkare, fysioterapeuter, buss-, spårvagns- och taxiförare under den första fasen av pandemin (50). En mindre omfattande analys av Folkhälsomyndigheten som inte omfattade vård- eller omsorgspersonal visade

också ökad risk inom serviceyrken med störst riskökning för taxichaufförer, pizzabagare och buss- och spårvagnsförare (51). En annan prospektiv studie av proportion med positivt covid-19-test bland sjukvårdsanställda i England och USA baserad på data från en mobilapp visade riskökning med hazard ratio 3.4 (52). I en registerstudie av sjukhusinläggningar med covid-19 bland 158 445 sjukvårdsanställda i Skottland var risken bland dem som arbetade med direkt patientvård högre än bland dem som inte arbetade med direkt patientvård, hazard ratio 3.30, 95 % CI 2.13–5.13. Risken var även förhöjd för hushållskontakter till sjukvårdsanställda. Den absoluta risken för sjukhusinläggning med covid-19 var <0,5 % för alla grupper förutom hos äldre sjukvårdsanställda män med grundsjukdomar där den var från 1 % och uppåt (53, 54). Större undersökningar av covid-19 bland sjukvårdspersonal saknas ännu i Sverige men till exempel den höga förekomsten av antikroppar i blod mot sars-CoV-2, hos 19,1 % av 2149 anställda på Danderyds sjukhus i Stockholm talar för en yrkesrelaterad riskökning för av covid-19 (55). Ett annat exempel är en undersökning av 8679 sjukvårdsanställda i Uppsala som utfördes i maj – juni 2020 som visade antikroppar mot SARS-CoV-2 hos 6,6% med signifikant högre förekomst hos anställda som arbetat med patienter inskrivna på sjukhus. (56).

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. Både de äldre boende och personalen har drabbats. Personal tycks också i många fall ha smittat varandra på arbetsplatsen. Socialstyrelsens data (57) som beskriver 5777 personer med ålder >70 år som avlidit i covid-19 visar att 51 % haft boendeformen särskilt äldreboende och 28 % har haft hemtjänst (data fram till 23 november).

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 (58). Folkhälsomyndighetens och ECDCs riktlinjer framtagna under covid-19-pandemin fokuserar på fyra viktiga principer för att förhindra vårdrelaterad smitta som förklaras nedan (59, 60):

1. Använd fysiskt avstånd ($\geq 1-2$ m) vid personliga möten eller distanshandläggning av patienter när detta är möjligt och inte äventyrar patientsäkerheten.
2. Underlätta att patienter som besöker vården kan hålla fysiskt avstånd ($\geq 1-2$ m) och har så korta väntetider som möjligt inför undersökningar och vård.
3. 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. Tidskritiskt omhändertagande av patienter med akut sjukdom får av patientsäkerhetsskäl inte fördröjas.
4. 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. Det råder också nationellt och internationellt konsensus 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 (59, 60 61).

5. 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) kontinuerligt användande av munskydd i vårdnära miljöer (visir är ett andrahandsalternativ), och IV) förebygg smitta inom personalgrupper i till exempel personalrum.

Evidens för effekt av fysiska interventioner

En Cochrane review från 2011 med uppdatering 2020 om fysiska interventioner för att minska spridning av respiratoriska virus och en metaanalys publicerad i Lancet 2020 sammanfattar en stor del av nuvarande evidensbaserad kunskap (14, 62, 63). Evidensvärderingen bygger på mycket heterogena utfallsmått och 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 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 (64). Analyserna kunde inte påvisa säker 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 var 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 (14). Lancetstudien ger också visst stöd för att visir eller skyddsglasögon ger skyddseffekt. Det saknas direkt klinisk evidens från användning inom sjukvård 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 (64). Användande av handskar som skydd mot transmission av respiratoriska virus har svagt stöd och rekommenderas endast vid kontakt med kroppsvätskor och slemhinnor (65).

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 (64) 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.

WHO rekommenderar baserat på expertkonsensus, utan att det stöds av direkt evidens att munskydd kan användas både i samhället och inom vård- och omsorg för att reducera smittrisk från asymtomatiska och presymptomatiska personer (66). WHO rekommenderar att vårdpersonal, som ett tillägg till övriga infektionsförebyggande åtgärderna som först måste finnas på plats, bör använda munskydd för att skydda patienter. Även Folkhälsomyndigheten har utgivit kunskapsunderlag om munskydd eller visir som source control” där rekommendationer förändrats över tid. I den senaste versionen ansluter myndigheten till internationell konsensus och rekommenderar munskydd som förstahandsval och att visir kan vara ett alternativ när munskydd inte kan användas (67).

Personlig skyddsutrustning med skyddsglasögon, ansiktsvisir, munskydd eller andningsskydd

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 (9, 59, 60). 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 (70) men det finns evidensstöd av lägre kvalitet i en nyare metaanalys (14). WHO och ECDC rekommenderar kombinationen av skyddsglasögon eller visir och munskydd alternativt andningsskydd för skydd mot covid-19 (59, 60). Folkhälsomyndigheten bedömer sedan 25 juni 2020 att vid vård av patient med covid-19 ska visir alltid kombineras med munskydd (58). Det finns begränsat stöd från en klinisk studie på RS-virus för att skyddsglasögon utan samtidig användning av munskydd kan ge skyddseffekt för bäraren (71). Experimentellt finns visat med simulering av hosta att ansiktsvisir minskar dosen av vätske aerosol som inhaleras på korta avstånd (72). Det är oklart om andningsskydd ger något ökat skydd för bäraren i jämförelse med kirurgiskt munskydd (73). Baserat på konsensus och indirekta data på skyddseffekt rekommenderar WHO att andningsskydd ska ersätta kirurgiskt munskydd vid covid-19 när aerosolbildande procedurer utförs (61). ECDC föreslår andningsskydd vid vård av patient med covid-19 men noterar att evidens för att de skyddar bättre än kirurgiska munskydd är svaga (60). Vårdprogrammets rekommendation sammanfattas i tabell 1.

Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2

Sammanfattning

Vid akut sjukdom rekommenderas i första hand 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 (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.

Vid provtagning för aktuell covid-19 måste man beakta att RNA-positivitet kan kvarstå lång tid efter infektionen och inte alltid innebär att individen är smittsam.

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

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

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

Provtagning för SARS-CoV-2 ska utföras vid förekomst av symtom talande för covid-19 och i samband med smittspårning. PCR-analys kan även användas för screening. Folkhälsomyndigheten har givit regionerna mandat att i samråd med smittskyddsläkare anpassa provtagning med hänsyn till det lokala epidemiologiska läget och regionens infrastruktur (74).

För påvisning av SARS-CoV-2 i sjukvården rekommenderas i första hand PCR-analys av nasofarynxprov. Svalgprov har något lägre känslighet än prov taget från nasofarynx och/eller saliv och rekommenderas därför inte som ensam provtagningslokal (75). Däremot kan svalgprov kombineras med pinnprov från näsa/nasopharynx för högre känslighet. Salivprov har även det något lägre känslighet än nasofarynxprov, men är ett icke-invasivt alternativ som lämpar sig väl för egenprovtagning. I dagsläget rekommenderas för egen provtagning en kombination av svalgsekret, näsprov och saliv (76-81). Provet ska transporteras så snart som möjligt till laboratoriet, företrädesvis i virus- eller universaltransportmedium men i brist på sådana kan även andra transportmedier användas baserat på resultat från lokala valideringar. Vid lång väntan innan transport ska provet förvaras kylt.

Jämförande studier mellan olika provtagningsset och transportmedier är få och omfattar små material (80-84) men erfarenheten är att alla provtagningsmaterial inte är kompatibla med alla metoder för detektion. I praktiken måste därför varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium bedöma om ett specifikt provtagningsmaterial är förenligt med de metoder för RNA-extraktion och nukleinsyrapåvisning som man använder sig av (85).

Realtids PCR är den idag bästa metoden för detektion av SARS-CoV-2 som finns tillgänglig. Metoden 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 och vissa fladdermuscoronavirus) (86). Idag finns många olika PCR-metoder och plattformar i bruk på svenska laboratorier, för att möta behoven av såväl akuta provsvar som stora provflöden.

PCR-metoderna är både känsliga och specifika och även små mängder virus i provmaterialet kan påvisas (87, 88). Det har visat sig att PCR-positivitet kan kvarstå i månader efter SARS-CoV-2 infektion (84, 89) och det är därför viktigt att poängtera att PCR påvisar virusets nukleinsyra och inte kan avgöra om det är viabelt och smittsamt. I en brittisk systematisk genomgång har man kommit fram till ett överslag för känslighet på 87,8 % för att ställa diagnosen covid-19 med SARS-CoV-2 PCR, men symtomduration, provtagningsmateriel och PCR-metod spelar alla in (90, 91). Hos vissa patienter kan SARS-CoV-2-inte detekteras i övre luftvägar under den senare delen av sjukdomen trots klinisk försämring och lungengagemang (92). Vid negativt resultat från övre luftvägsprov och kvarvarande misstanke om covid-19 rekommenderas prov från djupa luftvägar (sputum, BAL, trakealsekret). Feces kan vara ett alternativ för RNA-påvisning om djup luftvägsprovtagning inte är möjlig (93-95).

En del studier har kunnat påvisa relation mellan virusnivåer i luftvägarna (uttryckt som låga Ct-värden) och sjukdomens allvarlighetsgrad (96, 97). Det har nu dock kommit flera studier som kunnat påvisa mycket höga virusnivåer hos personer med milda eller inga upplevda symtom (93-95, 99-101). De statistiska associationer som ses mellan virusnivåer (oftast uttryckt som Ct-värde) är svårt att översätta i klinisk tolkning då det finns stort överlapp mellan de studerade populationerna. Provtagningen på individuell nivå är inte heller standardiserad. Generella råd om gränser för virusnivåer och smittsamhet/allvarlighetsgrad kan därför inte ges. Inom varje metod finns dock en relation med virusmängd där höga Ct-värden visar på mindre mängd RNA i det undersökta provmaterialet medan ett lågt värde 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.

Reinfektioner med SARS-CoV-2 förekommer (102), men verkar vara ovanliga inom sex månader från första infektionen. I vissa fall kan utredning med sekvensering på Folkhälsomyndigheten vara motiverad. Påvisas två olika virustyper med tillräckligt stor skillnad (>3 SNP/månad) i proverna kan reinfektion bekräftas. Sekvensering är endast aktuellt då patienten är immunokompetent och det tydligt rör sig om två olika episoder. För sekvensering krävs tillgång till två positiva prover med >3 månader mellan provtagningarna och Ct-värde högst 30 för bägge proverna. För mer detaljerad information om definitioner och utredning se: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/mikrobiologi-laboratorieanalyser/laboratorieanalyser-och-tjanster/analysskatalog/sekvensering/sars-cov-2-helgenomsekvensering/>

Positiv PCR i blod förekommer hos cirka 1/3 av sjukhusvårdade patienter med covid-19 och är associerat till högre risk för allvarlig sjukdom och död (103-106). Mer data krävs för att avgöra om och hur SARS-CoV-2 RNA i blod kan användas för monitorering och behandlingsbeslut i vården.

Bedömning: För diagnostik av covid-19 rekommenderas i första hand påvisning av SARS-CoV-2 RNA i övre luftvägsprov med kombination av prov från munhåla och nasofarynx. Om initial diagnostik utfallit negativt och misstanke kvarstår bör prov från nedre luftvägar (i första hand sputumprov) analyseras hos inläggande patienter. PCR-positivitet kan kvarstå i månader efter SARS-CoV-2 infektion och det är därför viktigt att poängtera att PCR påvisar virusets nukleinsyra och inte kan avgöra om det är viabelt och smittsamt.

Antigendiagnostik

För att få tillgång till snabbare testresultat finns en ökad efterfrågan på SARS-CoV-2 antigenpåvisning. Testerna detekterar förekomst av SARS-CoV-2 nukleokapsidprotein med immunokromatografisk

metod (99, 100). Antigentesterna finns att tillgå dels som så kallad patientnära analys (PNA) som utförs av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal och dels som storskalig metod där analysen utförs på ett kliniskt mikrobiologiskt laboratorium. Flera patientnära tester har en god prestanda när det gäller att påvisa förekomst av SARS-CoV-2 vid höga virusnivåer. Däremot lämpar de sig dåligt att använda när virusmängderna kan förväntas vara lägre vilket oftast är fallet efter >5 dagar i sjukdomsförloppet (107). Antigentester är bäst validerade vid symtomatisk infektion men det börjar finnas data som ger stöd för acceptabel prestanda även vid asymtomatisk infektion. Detta kunskapsområde utvecklas snabbt. Folkhälsomyndigheten rekommenderar att antigentester för påvisning av antigen mot SARS-CoV-2 ska ha en sensitivitet på $\geq 80\%$ och en specificitet på $\geq 99\%$. (108)

Bedömning: Antigentester kan detektera de flesta högsmittsamma fallen av covid-19 under tidigt sjukdomsförlopp (<5 dagar från symtomdebut) och kan vara ett komplement till PCR-diagnostik för att snabbt påvisa pågående infektion i vissa situationer men bedöms inte ersätta behovet av PCR-diagnostik. Negativt antigentest utesluter inte aktuell covid-19. Flertalet patientnära antigentester innehåller en subjektiv avläsning som kan påverka resultaten.

Serologisk diagnostik vid covid-19

Antikropps-analys vid sjukdom

Vid covid-19-sjukdom utvecklas antikroppar hos de flesta efter genomgången Covid-19 infektion (92-95).

Störst värde har IgG-tester, eftersom IgM inte har samma höga specificitet och IgA inte når lika höga nivåer. Ofta kan inte antikroppssvar 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. Ett positivt antikroppstest kan även användas för att tidsbestämma t.ex. svaga PCR-reaktiviteter, som kan ligga kvar i månader och vara en del i utredning av möjlig reinfektion.

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 aspekter på det pågående utbrottet och utveckling av skydd mot ny infektion (96, 97, 109, 110). De kommersiella antikroppstester som används baseras vanligen på S- eller N-antigen. Lindrigt sjuka patienter och barn verkar mer sällan utveckla antikroppar mot N-proteinet men i princip alltid mot S-proteinet (111). I dagsläget är det inte helt klart hur länge IgG kan detekteras och vilka nivåer som kan anses skyddande för ny infektion. Preliminära data visar att antikropps nivåerna kan sjunka till under gräns för positivt svar inom några månader hos vissa individer medan andra har kvarstående höga nivåer. Antikroppar mot N-proteinet verkar sjunka under detektionsnivån snabbare än antikroppar riktade mot S-proteinet (112). Då det är mycket få fall registrerade med sann reinfektion kan man relativt säkert säga att man är immun åtminstone 6 månader efter positiv IgG-test, dvs skyddad mot allvarlig ny infektion av SARS-COV-2 (109, 110). Serologiska tester (stora plattformar eller lateral kromatografi, sk snabbtest) behöver vara noggrant validerade och ha hög specificitet. Serologisk testning ger säkrast information i grupper där man kan förvänta sig att en större andel genomgått infektionen (hög prevalens). Folkhälsomyndigheten har ställt som krav att serologiska analyser bör hålla minst 99,5 % specificitet (113).

Det pågår utveckling av T-cellsanalyser, men det finns än så länge ingen klinisk verifierad kommersiell test tillgänglig för kliniskt bruk.

Bedömning: Analys för påvisning av SARS-CoV-2 IgG kan användas som en 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). Påvisade SARS-COV-2-antikroppar talar för immunitet, i åtminstone 6 månader från infektionstillfället.

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 diagnostiserade 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. Cycle threshold (Ct-värde) från PCR-analys är omvänt proportionell mot virusmängd i luftvägar och kan användas i den samlade bedömningen vid sjukhusvård.

Mikrobiologisk diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från övre luftvägsprov rekommenderas för alla patienter med misstänkt covid-19 oavsett allvarlighetsgrad. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. Bakteriekodning 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. En typisk datortomografibild kan styrka diagnos och andelen involverat lungparenkym ger uppfattning om prognos. CT-pulmonalisangio kan samtidigt upptäcka lungembolisering/trombos.

Behandling: Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt. Dexametason (alternativt betametason) bör övervägas till patienter som läggs in på sjukhus med syrgasbehov och inflammationstecken (feber, CRP-stegring) om mer än 7 dagar har gått sedan symtomdebut. Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med behov av syrgasbehandling men är endast aktuellt under tidig sjukdomsfas då virusreplikation föreligger. 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 återbesök 1–3 månader efter utskrivning för bedömning av kvarstående restsymtom och ges möjlighet till aktiv rehabilitering och bedömning av specialistläkare i relevant specialitet.

Vårdhygieniskt förhållningssätt: Fysisk distans $\geq 1-2$ 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. Tidskritiska förlopp måste beaktas. 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 (114). Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga vid covid-19 (115).

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 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 symtomduration (116). 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 (117).

Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV2 en kraftig inflammatorisk reaktion med bland annat CRP-stegring i nivå med bakteriella luftvägsinfektioner (117). 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 (118). Vid de svåraste formerna av covid-19 är däremot trombosor i både venös- som arteriell cirkulation en relativt vanlig komplikation (119, 120). I dagsläget har endast en specifik antiviral terapi visats ha effekt vid covid-19 och den har ett godkännande för försäljning i EU (121). 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 högflödessyrgasbehandling).

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

Värdrelaterade 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 (122). 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 (123, 124). I lungan infekteras framförallt de alveolära typ II-cellerna (pneumocyter). En hög virusmängd vid sjukhusinläggning (125, 126) och en fördröjd tid till uppnådd peaknivå i luftvägsprover har visats vara associerat med de svåraste sjukdomsmanifestationerna (10). Dämpning av interferonstimulerande gener (ISG) och autoantikroppar mot typ 1-interferon har identifierats som en viktig del i patogenesen vid svår covid-19 (127, 128). Eftersom aktivering av det tidiga antivirala typ 1 interferonsvaret är väsentligt för att begränsa virusinfektionen anses dämpning av interferonsvaret även kunna vara en möjlig förklaring till varför virusinfektionen orsakar en kraftig sekundär inflammationsreaktion med cytokinutsvämning (129, 130, 131). Immunreaktionen sker i huvudsak i den lokala miljön kring de infekterade cellerna men vid en utbredd och kraftig inflammation i lungan kan endotelcellerna i kapillärnätet som omsluter alveolerna aktiveras och en intravaskulär inflammation med ökad kärlpermeabilitet och trombosbenägenhet uppstå (131). 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* (132).

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

CT thorax visar ofta en typisk bild för covid-19, har ett högre positivt prediktivt värde än slätröntgen av lungorna och är därför att föredra. De typiska fynden tidigt i förloppet är bilaterala, perifera ground-glassförändringar med varierande utbredning och grad av konsolidering (133). CT-fynden har ett temporalt förlopp där graden av konsoliderade infiltrat ökar med symtomdurationen (134). När CT utförs väldigt tidigt under sjukdomsförloppet (<2 dagar) ses lungförändringar endast hos ca hälften av de undersökta (135). CT utförd vid tidpunkt för sjukhusinläggning har visats vara prognostisk då CT-fynden graderas enligt standardiserad skala som mäter andelen drabbat lungparenkym och graden av konsolidering. Patienter med stort parenkymengagemang har högre risk för längre vårdtid, inläggning på IVA och risk för att dö (136, 137, 138).

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

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

Laboratediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård

Covid-19-infektion kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar (139, 140). Vid svårare sjukdom hos patient med bekräftad eller misstänkt covid-19 kan följande laborieparametrar 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. Laboratieavvikelser 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.

Vid bedömning av covid-19 inom slutenvården kan cycle threshold (Ct-värdet) från PCR-analysen tillföra information till den samlade bedömningen, eftersom Ct-värdet är omvänt proportionellt mot mängden virus i provet (141, 142). Ct-värdet kan vara falskt högt vid felaktig provtagningsteknik och varierar till viss del mellan olika PCR-metoder. En klinisk studie med ca 3000 patienter som använt Ct-värdet från NP-prov vid sjukhusinläggning, analyserad med olika PCR-system, har dock visat att Ct-värdet korrelerar till sjukhusmortalitet (143). Kunskapen är än så länge otillräcklig för att ge specifika rekommendationer. Det är därför viktigt med en lokal diskussion mellan klinik och mikrobiologiskt laboratorium kring bedömningen av Ct-värden.

Bedömning/rekommendation: Initialt rekommenderas vid måttlig/svår sjukdom blodprovtagning inkluderande arteriell/venös blodgas, hemoglobin, leukocyter med differentialräkning, trombocyter, D-dimer, CRP, ferritin, natrium, kalium, albumin, kreatinin, ALAT, ALP och bilirubin. Fortsatt monitorering baseras på initiala avvikelser och rekommenderas inkludera CRP, neutrofila granulocyter samt lymfocyter. Ct-värdet från PCR-analys för virusdiagnostik kan vara av värde vid handläggning av patienter med covid-19 inom slutenvården.

Behandling

Syrgasbehandling

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid saturationsnivå <93 %. Målsaturation är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, högflödesgrimpa (HFNC) eller vid behandling med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling. Syrgasbehandling med HFNC är ett effektivt ventilationsstöd som tolereras väl av patienten. Gasblandningen ges med höga flöden vilket skapar en PEEP-effekt och den aktiva befuktningen främjar ciliefunktion och sekretmobilisering (144). HFNC rekommenderas framför NIV och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid ökande syrgasbehov då det vid hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt av icke-covid genes har visats innebära lägre risk för intubation jämfört med non-invasiv ventilation och konventionell syrgasbehandling (145).

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/rekommendation: Syrgasbehandling ska styras efter målsaturationsnivåer. För lungfriska gäller intervallet sO₂ 92–96 %. Lägre värden (sO₂ 88–92 %) accepteras hos patienter med KOL på grund av risken för koldioxidretention.

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

Antibiotika

Till skillnad från vid till exempel influensa har tidiga bakteriella sekundärinfektioner visat sig vara ovanliga vid covid-19 (118). 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/rekommendation: Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt men bredspektrumantibiotika kan övervägas vid svår infektion där det inte går att utesluta samtidig bakteriell infektion.

Antikoagulation

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism (119, 120). Trombosprofilax, huvudsakligen med lågmolekylärt heparin, ger en mortalitetsreduktion vid allvarlig sjukdom (146). Fram till helt nyligen saknades randomiserade studier avseende dosering.

I en första fas-2-studie randomiserades 20 patienter med pågående mekanisk ventilation till sedvanlig profylaxdos eller terapeutisk dos enoxaparin. Patienter med högre dos kunde tidigare avsluta respiratorbehandling och hade förbättrat gasutbyte (147).

Trots att det saknas tydliga evidens ser lokala riktlinjer i princip likadana ut i hela Sverige. Vid mild/måttlig sjukdom rekommenderas sedvanlig dos av trombosprofylax, i första hand i form lågmolekylärt heparin. Till patienter med svår/kritisk sjukdom med riskfaktorer för trombos och för patienter under IVA-vård kan högre dos av lågmolekylärt heparin än normalt övervägas för trombosprofylax enligt lokala riktlinjer. Vid misstanke om eller verifierad trombos ges behandlingsdos. Blödningsrisker skall beaktas.

Det föreligger inga konklusiva studier avseende optimal duration av trombosprofylax men det kan övervägas upp till 30 dagar efter svår/kritisk Covid-19.

Riktlinjer finns på hemsida för Svenska sällskapet för trombos och hemostas (148). Dessa riktlinjer följer internationella guidelines (149) och uppdatering sker fortlöpande.

Bedömning/rekommendation: Sjukhusvårdade patienter med covid-19-infektion bör erhålla trombosprofylax. Trombosprofylax kan även övervägas hos icke sjukhusvårdade patienter. Vid allvarlig sjukdom med behov av mekanisk ventilation bör högre dosering av antikoagulantia-behandling för trombosprofylax övervägas, med beaktande av blödningsrisker och andra kontraindikationer.

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 (150) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (151).

Två större randomiserade studier av remdesivir har presenterats. I "Adaptive COVID-19 Treatment Trial" (ACTT-1) randomiserades totalt 1062 patienter till remdesivir eller placebo och patienter som fick remdesivir förbättrades kliniskt efter i median 10 dagar jämfört med 15 dagar i placeboarmen ($p < 0,001$). Studien visade också en icke-signifikant trend mot lägre 15-dagars-mortalitet (6,7 % för remdesivir vs 11,9 % för placebo) och 29-dagarsmortalitet (11,4 % vs 15,2 %). Effekten var särskilt tydlig för patienter med syrgasbehov där också mortaliteten var signifikant lägre i remdesivirarmen än i placeboarmen medan ingen signifikant skillnad mellan armarna kunde visas för patienter med högflödessyrgas eller respiratorbehandling (152). Inga virologiska data från studien har ännu offentliggjorts. I WHO:s Solidarity Trial randomiserades totalt 2743 patienter till remdesivir och 2708 kontroller fick endast lokal "standard of care". Studien som huvudsakligen genomfördes i medelinkomstländer var ej blindad och inkluderade också flera andra behandlingsalternativ (153). Den kliniska karaktäriseringen och uppföljningen av patienterna var begränsad. Ingen signifikant skillnad i 28-dagarsmortalitet kunde påvisas. I den grupp som hade syrgasbehandling vid inklusion (låg- eller högflöde) men inte respiratorbehandling ($n=3\ 639$) var mortaliteten 12,2 % i remdesivirarmen jämfört med 13,8 % i kontrollarmen (RR 0,85 [0,66–1,09]). Klinisk förbättring och tid på sjukhus analyserades inte. En mindre randomiserad studie på patienter med allvarlig covid-19 från Kina (154) fick avbrytas i förtid p.g.a. svårigheter att rekrytera patienter ($n=237$ varav 158 fick remdesivir). Ingen signifikant skillnad i tid till klinisk förbättring (primär endpoint) kunde påvisas mellan remdesivir och placebo i denna studie men en icke-signifikant trend till snabbare förbättring sågs om remdesivir givits inom 10 dagar efter sjukdomsdebut. Ingen skillnad kunde påvisas mellan armarna avseende virusnedgång i övre- eller nedre luftvägar. I en metaanalys av dessa tre, och

ytterligare en studie (155), som tillsammans innefattande totalt 7600 patienter, sågs ingen skillnad i rapporterad 28-dagarsmortalitet (RR 0,91 [0,79–1,05] (153).

Baserat på denna metaanalys avråder WHO från behandling med remdesivir hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 oaktad svårighetsgrad (156). Europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) och Läkemedelsverket bedömer i nuläget att positiv nytta/risk-balans finns för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 år med pneumonit och som kräver extra syrgastillskott (syrgas med lågt eller högt flöde, eller annan non-invasiv ventilation vid behandlingsstart) (157). Data är ännu bristfällig avseende effekt hos immunsupprimerade patienter men då dessa kan ha förlängd tid med virusreplikation är det möjligt att remdesivir kan ha effekt även senare i förloppet vilket stöds av fallrapport (159).

Remdesivir ges som intravenös infusion (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen). I Gilead-studien GS-US-5773 jämfördes behandlingens längd och 5 dagars behandling visade sig vara likvärdig med 10 dagars behandling hos patienter utan respiratorbehov men 10 dagars behandling bedömdes eventuellt vara av värde för patienter som försämras och läggs i respirator (160).

Bedömning/rekommendation: Effekten av remdesivir bedöms som måttlig. Klinisk effekt har dock påvisats i en tydligt definierad subgrupp. Remdesivir kan därför övervägas till sjukhusvårdade patienter med betydande/ökande syrgasbehov och kort sjukdomsduration (≤ 7 dagar) där pågående signifikant virusreplikation kan förväntas förekomma. Särskilda överväganden bör göras vid immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma. Hög virusmängd i luftvägsprov respektive påvisbart SARS-CoV-2 i blod har använts i klinisk praxis för att värdera graden av virusreplikation, men ingen av dessa metoder har validerats som urvalsmarkör för remdesivirbehandling. Behandlingen bör avslutas efter 5 dagar men förlängd behandling till maximalt 10 dagar kan övervägas till svårt immunsupprimerade patienter i väntan på mer data rörande denna patientgrupp. Kontraindikationer såsom njurfunktionsnedsättning eller leversvikt skall beaktas.

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 (161). Patienter med svår covid-19 har visats ha kraftigt försämrad interferonrespons med nedreglering av interferon-stimulerade gener (127) vilket indikerar att interferonbehandling kan vara avgörande för den påvisade effekten, något som också stöds av subgrupps-analys (161). Mindre observationsstudier har dock även visat att aktiverat interferonuttryck under sen sjukdomsfas kan vara associerat med utveckling av svår sjukdom (162). Detta stöds av prekliniska studier och SARS-djurmodeller där interferonstimulering under pågående hyperinflammation hämmar inflammationens negativa feedback, och talar för att tidpunkten från symtomdebut till insättande av interferonbehandling kan vara betydelsefullt för utfallet (163, 164, 165). 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 (166). I Solidarity-studien sågs ingen positiv effekt på dödlighet hos patienter som randomiserats till interferon beta-1a jämfört med kontroller (n=4 100) (153). Studier pågår också på interferon givet som inhalation (167) och för nasalt bruk (168).

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

Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat

Klorokin används vid profylax och behandling av malaria och som antiinflammatoriskt preparat vid vissa reumatiska sjukdomar. *In vitro* studier har visat effekt mot SARS-CoV-2 (169) och klorokinfosfat uppges också ha gynnsam effekt i fallserier vars evidensvärde är lågt (170). Flera mindre studier har ingivit misstanke om ökad risk för allvarliga hjärtbiverkningar och försämrad överlevnad hos patienter med covid-19 som behandlats med klorokin (171, 172). I WHO:s Solidarity-studie randomiserades 1561 patienter till Hydroxyklorokin och 3155 till standardbehandling. Ingen reduktion sågs i mortalitet och gruppen som erhöll hydroxyklorokin hade längre vårdtid och större risk för att gå vidare till respiratorvård (173).

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 (174).

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

Andra antiviraler

Flera svenska kliniker deltar för närvarande i en internationell studie av den perorala antivirala nuklesidanalogen molnupiravir (MK-4482). 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.

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 patienter har det diskuterats om behandling som dämpar dysreglerad inflammation kan vara indicerad, fr.a. kortikosteroider, IL-6-receptorhämmare, IL-1-blockerare, och högdos intravenöst immunglobulin (IVIG).

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

Vid misstanke om sekundär HLH rekommenderas multidisciplinär handläggning i samråd med hematolog/onkolog/reumatolog eller annan disciplin med erfarenhet av behandling av MAS/HLH-liknande bild.

Steroider

Vid viruspneumoniter (MERS/SARS/H1N1) har behandling med steroider associerats med sämre utfall (175, 176). 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 (177-181).

Resultat från RECOVERY-studien har presenterats: 2104 patienter med covid-19 i Storbritannien randomiserades till dexametason (6 mg x 1 i upp till 10 dagar (median 7 dagar) po eller iv utan nedtrappning) och 4321 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 (182). Därutöver ger en metaanalys av sju randomiserade kliniska prövningar ytterligare stöd för positiva effekter av steroidbehandling vid covid-19 (183). Det saknas idag fullständiga data om hur timing och dosering påverkar effekten av steroidbehandling. Nyttan av steroidbehandling är sannolikt störst i den senare sjukdomsfasen (>7d) eftersom virusreplikationen

oftast har sin peak inom 5 dagar. Detta stöds av data från en subgruppsanalys i RECOVERY-studien som visade att patienter med sjukdomsduration <7 dagar inte hade någon behandlingseffekt. Individuell dosering och nedtrappning av dos kan övervägas med beaktande av faktorer såsom syrgasbehov, sjukdomsduration, inflammatoriska parametrar, vikt, ålder, co-morbiditet och vid behandlingssvikt. Data avseende inflammationsgrad, ex CRP-nivåer redovisades inte i RECOVERY-studien. I en retrospektiv studie från New York differentierade man mellan hög och låg grad av inflammation vid given steroidbehandling och såg förbättrad överlevnad och minskat respiratorbehov vid CRP>200 mg/L men försämrad överlevnad och ökat respiratorbehov vid CRP<100 mg/L (184).

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

Bedömning/rekommendation: Kortisonbehandling, dexametason 6 mg x 1 (alternativt betametason 5–6 mg x 1) p.o eller i.v. i upp till 10 dagar, rekommenderas till sjukhusvårdade patienter med ihållande syrgasbehov och inflammationstecken (feber, CRP-stegring) om mer än 7 dagar har gått sedan symtomdebut.

JAK-hämmare

Baricitinib är en janus kinas (JAK) hämmare som används vid bl.a. reumatoid artrit. FDA har godkänt baricitinib för emergency use authorization (EUA) i kombination med remdesivir för behandling av covid-19-patienter med syrgasbehov inkl. respirator/ECMO. Detta baseras på resultaten från den randomiserade, dubbel-blinda, placebokontrollerade ACTT-2-studien (n=1033) (185). Patienterna randomiserades till antingen baricitinib 4 mg p.o. eller placebo i kombination med remdesivir och mediantiden till klinisk förbättring var statistiskt signifikant kortare i baricitinib-armen, dock endast marginellt: 7 jämfört med 8 dagar i placebo-armen, p=0,03. Effekten var störst hos patienter med höglödessyrgas eller noninvasiv ventilatorbehandling (10 vs 18 dagar) och inga signifikanta skillnader sågs hos patienter med respiratorbehandling eller enbart låglödessyrgas. Studien hade inte power för att upptäcka eventuella skillnader i mortalitet. Patienter som fick baricitinib hade signifikant färre biverkningar än de som fick placebo. Ingen signifikant effekt av baricitinib sågs hos de 223 patienter som samtidigt behandlades med corticosteroider i enlighet med klinisk praxis. Ytterligare en större randomiserad placebokontrollerad studie av baricitinib pågår (186).

I en retrospektiv studie från två kohorter där 83 patienter behandlade med baricitinib jämfördes med en matchad kontrollgrupp sågs signifikant lägre dödlighet bland patienter som behandlades med baricitinib (187).

Bedömning/rekommendation: Varken baricitinib eller någon annan JAK-hämmare är godkänd av EMA på indikationen covid-19 och användning utanför kliniska prövningar rekommenderas för närvarande ej.

Interleukinhämmare

För närvarande finns resultat från sex randomiserade kliniska prövningar av IL-6 receptorblockeraren tocilizumab publicerade (188-193), samt från ytterligare två randomiserade studier tillgängliga som pre-print versioner (194, 195). Man kunde inte påvisa någon mortalitetsvinst med IL-6 receptorblockerare i fem av dessa, inte heller i en stor randomiserad kontrollerad studie som avbröts i förtid då den inte uppnådde primära effektmått (196, 197). I den öppna randomiserade REMAP-CAP-studien inkluderades patienter med respiratorisk (eller kardiovaskulär) organsvikt inom 24 timmar efter påbörjad IVA-vård med andningshjälp i form av högflödessyrgas (29 %), non-invasiv ventilation (42 %) eller respiratorbehandling (29 %) (193). Både tocilizumab (n=353) och sarilumab (n=48) uppnådde primärt effektmått (kombinerat lägre mortalitet och behov organstödande behandling till dag 21) jämfört med kontroller (n=402). Mortaliteten var signifikant lägre för IL6-receptorhämmare, 28 % för tocilizumab, 22 % för sarilumab och 36 % för kontroller. Majoriteten (93 %) av patienterna behandlades också med kortikosteroid. En icke peer-review granskad artikel som beskriver preliminära resultat på effekten av tocilizumab i den brittiska RECOVERY-studien har nyligen publicerats som preprint (195). I denna stora studie inkluderades totalt 4 116 vuxna patienter med syrgasbehov (14 % respirator, 41 % högflödessyrgas eller non-invasiv ventilation och 45 % enbart syrgas) och CRP >75 mg/l varav hälften randomiserades till tillägg av tocilizumab till annan behandling. Primär endpoint var 28-dagarsmortalitet och denna var signifikant lägre i tocilizumab-armen (29,5 % vs 33,1 %, RR 0,86 CI95 % 0,77-0,96). Motsvarande lägre mortalitet i tocilizumab-armen noterades hos de 82 % som samtidigt behandlades med kortikosteroider. Baserat på dessa resultat beräknas number needed to treat (NNT) till 22 (CI95% 13-75).

Det bör dock noteras att mortaliteten överlag var betydligt högre i RECOVERY och REMAP-CAP jämfört med svenska förhållanden. Vid en mortalitet på 15 % med samma relativa riskreduktion som i RECOVERY-studien beräknas NNT till 48 (CI95% 29-167).

IL6-receptorhämmarbehandling har generellt inte medfört någon större risk för allvarliga biverkningar i någon av studierna. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-blockad och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

Bedömning/rekommendation: Tocilizumab har visat en liten men statistiskt signifikant minskning av mortalitet och behov av organstödande behandling och kan övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation (CRP >75 mg/l) under klinisk försämring tidigt i sjukdomsförloppet. Kontraindikationer för tocilizumab skall beaktas.

Övrig behandling

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma, passiv överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har hypotetisk effekt för att neutralisera virus. Några randomiserade studier har nu presenterats. I en tidig studie från Wuhan i Kina randomiserades 103 patienter till behandling med konvalescentplasma (n=52) eller endast "standard of care" (n=51). Ingen statistisk signifikant skillnad avseende klinisk förbättring eller mortalitet efter 28 dagar kunde påvisas. Liknande fynd presenterades i en studie från Argentina som inkluderade 334 patienter med svår covid-19, 228 randomiserades till behandling med konvalescentplasma och 105 med placebo (198). 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) (199). I den indiska öppna randomiserade PLACID-studien där ca ¾ av inkluderade patienter hade mild sjukdom utan behov av syrgas vid inklusion sågs ingen skillnad i

mortalitet eller progress till svår sjukdom dag 28 mellan konvalescentplasma (n=235) respektive kontroller (n=229) (200). Inte heller i en nyligen publicerad randomiserad (2:1) placebokontrollerad studie på svårare sjuka patienter sågs någon signifikant effekt på dödlighet eller tid till klinisk förbättring vid behandling med konvalescentplasma (n=228) jämfört med placebo (n=105) (198). Däremot sågs en signifikant lägre risk att utveckla allvarlig covid-19 med syrgasbehov hos äldre patienter med <72 timmars duration av milda symptom om de randomiserades till konvalescentplasma med hög antikroppstiter (16 %, n=80) jämfört med kontroller (31 %, n=80) (199). I en retrospektiv studie på 3802 sjukhusvårdade patienter med covid-19 i USA som behandlats med konvalescentplasma återfanns en signifikant association mellan antikropps-nivåer i plasman och mortalitet: 22,3% (115 av 515) hos de som fått hög-titer-plasma, 27,4% (549 av 2006) medel-titer och 29,6 (166 av 561) låg-titer (200). Det finns ännu inga publicerade studier på immunsupprimerade patienter, där konvalescentplasma har använts i speciella fall vid klinisk försämring och långvarigt kvarstående höga virustal (201-203). Drygt 10 % av patienter som varit livshotande sjuka i covid-19 har autoantikroppar mot typ-1-interferon (117) och sådana patienter bör exkluderas från att donera plasma i detta syfte eftersom det teoretiskt skulle kunna försämma förloppet. Även andra autoantikroppar som förekommer vid svår covid-19 kan utgöra ett potentiellt problem vid användandet av konvalescentplasma.

Bedömning/rekommendation: Randomiserad kontrollerade studier ger ej stöd för behandling med konvalescentplasma om det inte ges väldigt tidigt i förloppet vilket är mycket svårt ur ett praktiskt perspektiv. Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas inte till immunfriska patienter. För immunsupprimerade patienter får individuella ställningstaganden göras.

Monoklonala antikroppar

Monoklonala antikroppen bamlanivimab (Ly-CoV555) i monoterapi eller i kombination med etesevimab (LY-CoV016) har i en interimanalys av en fas-2- studie (BLAZE-1) visat något snabbare virussänkande effekt och minskat antal besök på akutmottagning eller sjukhusinläggningar jämfört med placebo (204). Fortsatt läkemedelsutveckling gäller kombinationen bamlanivimab/etesevimab. Motsvarande interimanalys för kombinationen av casirivimab/imdevimab (REGN-CoV2) visade på samma sätt något snabbare virussänkande effekt och reducerat antal covid-19-relaterade hälsobesök jämfört med placebo (205). I den senare studien analyserades effekt även utifrån serostatus vid baseline. Trots kort symptomduration (median 3 dagar till tid för randomisering hos både seronegativa och seropositiva patienter) var en betydande andel seropositiva vid baseline (40 %). De seronegativa hade påtagligt högre virustal i nasofarynx-PCR (7.2 jämfört 3.2 log₁₀ kopior/ml). Effekt (skillnad i virussänkning och sjukvårdsbesök) sågs enbart i den seronegativa gruppen. Amerikanska läkemedelsmyndigheten FDA har i november 2020 gett s.k. nödgodkännande (EUA) för användande av bamlanivimab +/- 1400 mg etesevimab och för kombinationen av casirivimab/imdevimab för indikationen mild/måttlig covid-19 som inte kräver sjukhusvård eller syrgasbehandling och där riskfaktorer föreligger för utveckling av allvarlig sjukdom. (206, 207). Preparaten ges som intravenösa engångsinfusioner (700 mg bamlanivimab respektive 1200 mg casirivimab+1200 mg imdevimab) (208, 209). Läkemedelsverket har beviljat beredskapslicens för bamlanivimab (2021-02-18) för behandling av mild till måttlig covid-19 hos vuxna och barn över 12 år som har hög risk för svår covid-19, exempelvis personer med nedsatt immunförsvar där man anger att behandling bör ges så snart som möjligt efter diagnos och inom 10 dagar efter symptomdebut (210). Europeiska läkemedelsmyndigheten har nu (2021-03-05) även godkänt bamlanivimab som monoterapi eller i kombination med etesevimab (211).

Effekten av denna grupp läkemedel är känslig för mutationer i spikegenomet. Samtliga fyra antikroppar har bevarad effekt för aktuell "brittisk variant" (B.1.1.7), som alltså kan behandlas även

med bamlanivimab i monoterapi. De aktuella ”sydafrikanska” (B.1.351) respektive ”brasilianska” (B.1.1.248) varianterna uppvisar in vitro resistens mot bamlanivimab och casirivimab, medan effekten av etesevimab respektive indivimab ser ut att vara till stor del bevarad (204, 212, 213)

Bedömning/rekommendation: Enbart begränsade data föreligger ännu avseende effekt och biverkningsprofiler. Behandling kan efter individuella ställningstaganden vara indicerad till seronegativa patienter med kort sjukdomsduration och mycket hög risk för svår sjukdom, samt både vid kortare eller längre tids duration för patienter med uttalad immunsuppression, klinisk försämring och tecken till långvarig kvarstående virusreplikation.

Vitaminer och spårämnen

Det saknas data för att kunna värdera om D- eller C-vitamin har en plats vid behandling av covid-19. Patienter med allvarlig covid-19-sjukdom har haft påvisade låga nivåer av vitamin C och vitamin D (214). Vitamin D-brist var även korrelerat till sjukdomsgrad i en retrospektiv studie av 186 covid-19-fall i Belgien (214). Även i en stor brittisk studie där D-vitaminhalter analyserades 2006–2010 sågs en ökad risk för insjuknande och dödlighet i covid-19, men när man justerade för andra faktorer, såsom etnicitet, ålder och övervikt, försvann sambandet (215, 216). I en meta-analys från 2017 visades att profylaktisk behandling med D-vitamin förebygger luftvägsinfektioner av olika etiologier (217). Två randomiserade studier publicerade före covid-19 pandemin har dock visat att behandling med D-vitamin vid intensivvårdskrävande sjukdom inte har effekt på mortalitet eller vårdtid (218, 219). Behandling med höga doser D-vitamin kan orsaka hyperkalcemi och nefrokalcinos. Behandling med C-vitamin har utvärderats i ett flertal kontrollerade behandlingsstudier vid sepsis och ARDS (ej covid) men har inte visat effekt på de primära utfallsmåtten som studerats (220, 221, 222). Det har även förekommit spekulation om andra vitaminer och spårämnen som zink och selen har en roll i sjukdomen och terapi (223). Det pågår studier som utvärderar behandlingseffekt av vitaminer och spårämnen vid covid-19, men ännu finns inga publicerade data.

Bedömning/rekommendation: Behandling med vitaminer och spårämnen rekommenderas inte utanför kliniska studier.

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 (224).

Nutrition

Flertalet patienter med allvarlig covid-19 inkommer sent i sjukdomsförloppet efter en period med uttalade symptom vilket resulterat i bristande vätske- och näringsintag. Tydliga vätskebalans- och nutritionsmål är viktiga även för patienter som inte vårdas inom intensivvård. Med hänsyn taget till individuell variation ligger dygnsbehovet omkring 25–30 kcal/kg/dygn (225).

Fysioterapi och positionering vid svår covid-19

Fysioterapeutiska insatser såsom tidig mobilisering och frekventa lägesändringar inklusive sittande/halvsittande och sidolägen är viktiga för optimering av patienternas andningsarbete (och lungornas ventilation) i det akuta skedet av covid-19-inducerad pneumonit (226, 227). Även vid måttligt syrgasbehov är det av värde med lägesändringar och mobilisering. Patienten kan med fördel i perioder positioneras till bukläge även när man använder HFNC, dvs ett respiratorbehov behöver nödvändigtvis inte föreligga (228, 229). Andningshjälpmedel som PEP-flöjt/System-22 är användbara, framförallt efter det mest akuta skedet.

Uppföljning av patienter med covid-19

Följdeckterna efter covid-19 oavsett allvarlighetsgrad är i nuläget inte helt kartlagda, liksom de långsiktiga komplikationer som kan uppstå, men många studier inom fältet pågår. I väntan på mer data och studieresultat från dessa har tidigare erfarenheter kring uppföljning av allvarliga luftvägsinfektioner (230) 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 (231, 232) av lungor. Detta har även beskrivits vid covid-19 (134) och bör beaktas vid uppföljning av covid-19 patienter. Även långvarig kognitiv påverkan har beskrivits efter SARS (233) samt vid covid-19 (234).

I de studier som hittills publicerats kring följd effekter av covid-19 nämns trötthet (235), andfåddhet (231, 236), muskel- och ledvärk (237), bröstsmärta (237) och hosta (237) i efterförloppet av den akuta covid-19-sjukdomen. Symtom som ångest och depression har studerats, där personer med tidigare besvär med ångest och depression i högre grad beskrivit långdragna besvär jämfört med icke ångestfyllda eller deprimerade personer (238). Kvinnor är överrepresenterade vad gäller följd effekter (238).

Försämring av lungfunktionen, som sämre syreupptagningsförmåga och kvarstående lungförändringar har rapporterats (239) samt minskad sensorisk förmåga med försämrat lukt och smaksinne (240). Med olika andningsövningar under 6 v har man sett en främjande effekt av lungfunktionen, fysiska gångförmågan, ökad livskvalitet och minskad ångest (241).

Nationellt programområde Infektion koordinerar en Nationell arbetsgrupp för uppföljning efter covid-19. Gruppens rekommendationer är inte publicerade.

Det bör ske en nivåstrukturering av rehabiliteringsinsatser beroende på personens behov av rehabilitering och hjälpmedel. För att stärka kompetensen och styra rehabiliteringsinsatserna bör konsultation alternativt bedömning av specialist i rehabiliteringsmedicin ske genom hela vårdkedjan. Om högspecialiserade behov föreligger bör vården ges vid rehabiliteringsmedicinsk enhet.

Åtgärder av fysioterapeut och arbetsterapeut bör finnas med både under den akuta fasen och återhämtningsfasen. Det kan finnas behov av uppföljningar eller remitteringar för vidare rehabilitering till annan vårdnivå även för andra än de svårast sjuka covid-patienterna. Särskilda rehabiliteringsmedicinska specialistinsatser kan behövas vid komplexa och långdragna resttillstånd. Kunskapsstöd för rehabilitering i slutenvård respektive i primärvård finns på Socialstyrelsens webbsida (242–245).

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 standardiserat 6 minuters gångtest (med mätning av syremättnad, puls, blodtryck och andningsfrekvens vid fysisk ansträngning) för att bedöma graden av andningspåverkan vid ansträngning innan utskrivning. Specifika gränser för vilken grad av påverkan som kan accepteras saknas ännu och bör 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. Vårdsnivå enligt lokala riktlinjer där ställningstagande till uppföljning via fysioterapeut bör ske.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor, beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.

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. Uppföljning bör inkludera fysioterapeut.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor, beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.

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

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. Uppföljning bör inkludera fysioterapeut.

Ställningstagande till radiologisk kontroll efter 6–12 veckor, beroende på kvarvarande symtom och radiologiska fynd under sjukdomsförloppet.

Uppföljning av patienter som haft en allvarlig/kritisk covid-19 kan med fördel 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. Data hittills visar att fysioterapeutens rehabilitering har flera positiva effekter.
- 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.
- Beroende på grad av lungpåverkan bör lungfunktionstester inkluderas.

- Neurologiska komplikationer inklusive critical illness myopati, besvärande anosmi/parosmi och smärttillstånd efter allvarlig covid-19 bör beaktas och vid behov bör kontakt tas med neurolog, öron-näsa-hals- och/eller smärtläkare.
- Kardiologiska komplikationer som hjärtsvikt efter genomgången myokardit och posturalt ortostatiskt takykardisyndrom (POTS).
- Konsultation och erbjudande om bedömning och uppföljning avseende psykiatriska komplikationer, t.ex. depression, ångest och PTSD.

Neurologiska och psykiatriska symptom kan överskuggas av respiratoriska och muskulära symptom tidigare i konvalescensen. Kunskapsläget är oklart om hur länge senare bedömning av restsymptom kan behövas.

Sjukpenning och smittbärrpenning

För de patienter som är i arbetsför ålder bör den arbetslivsinriktade rehabiliteringen synkroniseras med den medicinska rehabiliteringen i ett tidigt skede. Vid behov av sjukskrivning kan kommunikation med arbetsgivare och andra relevanta aktörer, som till exempel Försäkringskassan behövas. Socialstyrelsen har tagit fram försäkringsmedicinskt beslutsstöd vid covid-19 efter IVA-vård med respiratorbehandling (246).

Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer

Sammanfattning

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

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

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

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

Förhållningssätt för att undvika smittspridning: Isolering i hemmet av smittade personer 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 smittskyddsenshet (247). Inom vård och omsorg behöver vårdgivaren säkerställa att personalen är väl utbildad om smittvägar för covid-19 och har möjlighet att använda arbetssätt som förhindrar smittspridning.

Under pågående pandemi ska misstanken om covid-19 vara hög vid alla former av infektionssymtom. Det bör på alla vårdnivåer ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 vid misstanke om covid-19, även vid lindrig sjukdom och förekomst av enstaka symtom som kan tala för sjukdomen. Svarstiden bör vara kort, mindre än 24 timmar eller kortare (248).

Personer med misstänkt covid-19 i hemmet

Klinisk bedömning och Handläggning

Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

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

Mikrobiologisk diagnostik

Det bör ges möjlighet till provtagning för påvisning av SARS-CoV-2 med PCR-analys vid misstanke om covid-19. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. 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 smittskyddsenshet.

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 eller nytillkommen 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. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas. Om patienten söker sent i förloppet (>7 dagar från symtomdebut) kan antikroppsanalys (IgG) övervägas i tillägg till PCR-analys. 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 mellan personer är en viktig förbyggande åtgärd inom primärvård som ofta kräver omorganisering av mottagningsarbetet. När det är möjligt med bibehållen patientsäkerhet ska distanshandläggning utökas. Det är viktigt att säkerställa korta väntetider i samma rum där andra personer vistas även när avstånd kan hållas och att lokalerna följer rekommendationer för vårdlokaler inklusive ventilation. 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 all nära kontakt med patienter ska alltid hygienrutiner följas och vid behov skyddsutrustning användas 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 (249). Vårdgivaren ska säkerställa att vårdlokalerna uppfyller vårdgivarens egna funktionskrav inklusive ventilation så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning.

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskyddsenshet (247).

Kontinuerlig användning av munskydd eller visir av vårdpersonal bör användas som ytterligare komplement när de mer grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (67).

Vårdtagare 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 (250, 251).

Mikrobiologisk diagnostik

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

Trombosprofilax

Trombosprofilax bör övervägas till vårdtagare 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 (118).

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 (67) och att använda laborietestning för att tidigt upptäcka smitta (253). Den sannolikt enskilt viktigaste åtgärden är att personal ska stanna hemma och inte arbeta vid symtom på covid-19. Skyddsåtgärder för att hindra smitta från vårdtagare till personal följer samma principer som inom annan vårdverksamhet (tabell 1). Vårdgivaren ska säkerställa att vårdlokalerna uppfyller vårdgivarens egna funktionskrav inklusive ventilation så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning.

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet (248).

Kontinuerlig användning av munskydd eller visir på vårdpersonal kan användas som ytterligare komplement när de mer grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (67).

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

Klinisk bedömning och indikation för slutenvård

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

Varningstecken som bör föranleda ställningstagande till sjukhusvård:

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

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

*tidigare lungfriska

Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning

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

Vid försämring under pågående slutenvård och om saturationsmål inte uppnås med den mest avancerade formen av syrgasbehandling som enligt lokala rutiner används på vårdavdelning, exempelvis 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. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. Diagnostik bör finnas tillgänglig dygnet runt och korta svarstider bör eftersträvas. Prover från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas i första hand. Om initialt test är negativt, men det finns en tydlig klinisk misstanke, bör nytt prov från nedre luftvägar (till exempel sputum) analyseras. Om patienten söker sent i förloppet (>7 dagar från symtomdebut) kan antikroppsanalys (IgG) övervägas. Upprepad provtagning med PCR från övre luftvägar rekommenderas inte efter att covid-19 har bekräftats.

Övrig laboratoriediagnostik

Enligt lokala riktlinjer/differentialdiagnostiska behov.

Radiologisk diagnostik

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

Trombosprofylax

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

Antibiotikabehandling

Det är ovanligt med samtidiga bakteriella infektioner vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotika sällan är indicerat initialt (117).

Steroider

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

Antiviral behandling

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

Vårdhygieniskt förhållningssätt

Att när det är möjligt hålla fysiskt avstånd mellan personer i samma vårdlokal och att ha ett arbetssätt med sortering av patienter efter misstänkt smittsamhet är viktiga förbyggande patient- och personalsäkerhetsåtgärder inom akutsjukvård under covid-19 pandemin. Avståndsprincipen gäller mellan olika patienter, personal-patient och personal-personal. Fysiskt avstånd och sortering tillsammans med användning av skyddsutrustning ska även användas inom ambulanssjukvården inklusive ambulansflyget enligt regionala rutiner och nationella riktlinjer (253). 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 (249). Misstänkt smittade patienter vårdas i första hand på eget rum. Endast i ett läge där platskapaciteten överskridits delas vådrummet med andra patienter med covid-19 innan diagnosen är fastställd. Patienten bör när det är möjligt att planera komma direkt till mottagande enhet för inläggning utan att i onödan passera annan mottagning eller vårdavdelning. Principen att hålla fysiskt avstånd gäller även under sjukhusvård och bidrar liksom på mottagningar till personalskydd mot smitta. Hygienrutiner och personlig skyddsutrustning beskrivs i tabell 1, i rekommendationer från Folkhälsomyndigheten (59) samt i regionalt framtagna rutiner i vårdmiljöer där många patienter med svår sjukdom handläggs 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. Vårdgivaren ska säkerställa att vårdlokalerna uppfyller vårdgivarens egna funktionskrav inklusive ventilation så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning.

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet (247).

Kontinuerlig användning av munskydd eller visir på vårdpersonal bör användas som ytterligare komplement när de mer grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (67).

Arbetsätt och 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 aerosolbildning (t.ex. HLR, CPAP, BiPAP, endotrakeal intubation)
Basala hygienrutiner	JA ✓	JA ✓	JA ✓	JA ✓	JA ✓
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 ✗
Andningskydd FFP2/FFP3**	NEJ ✗	NEJ ✗	NEJ ✗	NEJ ✗	JA ✓

Tabell 1 Lathund för arbetsätt och val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 i några typiska vårdsituationer. Grön bock indikerar "ska användas" och kryss "ska inte användas". Det görs i lathunden inte skillnad mellan utrustning som tillverkare certifierat som medicinteknisk utrustning respektive personlig skyddsutrustning.

* Både bock och kryss betyder att 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 arbetsätt med frekvent handdesinfektion enligt basala hygienrutiner ska alltid eftersträvas.

** Andningskydd kan av praktiska vårdlogistiska eller försiktighetsskäl övervägas som generellt 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, organisationer och myndigheter 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 Lungmedicinsk förening, Svensk Reumatologisk Förening, Svensk Förening för Vårdhygien, Svensk Förening för Hypertoni, Svensk Förening för Diabetologi, Svenska Endokrinologföreningen, Svensk Urologisk Förening, Nationella Programområden genom NPO Infektionssjukdomar, Sektionen för Läkemedelslära, Svenska Kardiologföreningen, Svenska Läkaresällskapet, Smittskyddsläkarföreningen, Svensk Förening för Rehabiliteringsmedicin, Intresseföreningen för Infektionssjukköterskor, Referensgruppen för antiviral terapi, Svenska Smärtläkarföreningen, NPO rehabilitering, habilitering och försäkringsmedicin, Svensk Förening för Medicinsk Radiologi, Svensk Förening för Thoraxradiologi, Svensk Förening för Hematologi, Svensk Förening för Radiofysik, Svenska Neurologföreningen, Svensk Förening för Hypertoni, Stroke och Vaskulär medicin, Svensk Ortopedisk Förening, Svenska Sällskapet för Dermatologi och Venerologi, Svensk Gastroenterologisk Förening, Svensk Förening för Otorhinolaryngologi, Huvud- och Halskirurgi, Läkemedelsverket och Folkhälsomyndigheten .

Svenska läkaresällskapet har bistått med utskick av remissversion.

Socialstyrelsen har bistått med synpunkter på dokumentets struktur och omfattning.

Copyright 2021 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. <https://www.who.int/csr/don/31-december-2020-sars-cov2-variants/en/>
3. <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>
4. Li Q, Wu J, Nie J, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020;182(5):1284-1294.e9. doi:10.1016/j.cell.2020.07.012
5. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*. 2021;29(1):44-57.e9. doi:10.1016/j.chom.2020.11.007
6. 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
7. Lamers *et al*: SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 01 May 2020: eabc1669
8. Puelles *et al*: Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *The New England Journal of Medicine*, May 13, 2020.
9. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions. *Scientific Brief*. 9 July 2020. *Infection prevention and control / WASH*. www.who.int
10. 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
11. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? *Indoor Air* 2006; 16(5): 335-47.
12. Gralton *et al*: The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect* 2011; 62(1):1-13.
13. 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.
14. 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* 2020;395:1973-1987. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
15. Ma J, *et al*: COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour. *Clin Infect Dis* 2020
16. ECDC. Heating, ventilation and air-conditioning systems in the context of COVID-19: first update. *Technical report* 11 Nov 2020.
17. 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.
18. Liu Y, Ning Z, Chen Y, *et al*: Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature* 2020;582:557-560. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.
19. Jie Zhou, Jonathan A Otter, James R Price, Cristina Cimpanu, Danel Meno Garcia, James Kinross, Piers R Boshier, Sam Mason, Frances Bolt, Alison H Holmes, Wendy S Barclay, Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa905.
20. Lednicky JA, *et al*: Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 476-82.
21. Santarpia, J.L., Rivera, D.N., Herrera, V.L. et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep* 2020;10, 12732. doi.org/10.1038/s41598-020-69286-3.
22. 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.
23. 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.
24. 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).

25. 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.
26. Sia SF, Yan LM, Chin AWH, *et al*: Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature* 2020.
27. Lauer, S. A.; Grantz, K. H.; Bi, Q.; Jones, F. K.; Zheng, Q.; Meredith, H. R.; Azman, A. S.; Reich, N. G.; Lessler, J., The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine* 2020. 72:577-582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
28. Kong, T.-k., Longer incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in older adults. *Aging Medicine* 2020;3:102-109. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/agm2.12114>
29. Liao, J.; Fan, S.; Chen, J.; Wu, J.; Xu, S.; Guo, Y.; Li, C.; Zhang, X.; Wu, C.; Mou, H., Epidemiological and clinical characteristics of COVID-19 in adolescents and young adults. *The Innovation* 2020, 1, 100001. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2020.04.001>
30. 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>
31. Risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrimm. SBU:s upplysningstjänst. Rapport UT20222. Senast besökt 21 juni 2020. www.sbu.se/
32. Gaeckle NT, Lee J, Park Y, Kreykes G, Evans MD, Hogan CJ Jr. Aerosol Generation from the Respiratory Tract with Various Modes of Oxygen Delivery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 15;202(8):1115-1124. doi: 10.1164/rccm.202006-2309OC.
33. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, *et al*: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020.
34. 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.
35. van Kampen, J.J.A., van de Vijver, D.A.M.C., Fraaij, P.L.A. *et al*. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun* 2021 12, 267. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20568-4>
36. Cheng HY, Jian SW, Liu DP, Ng TC, Huang WT, Lin HH; Taiwan COVID-19 Outbreak Investigation Team. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med*. 2020;180(9):1156-1163. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.2020.
37. Moghadas SM, *et al*: The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(30): 17513-5.
38. Yanes-Lane M, *et al*: (2020) Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 15(11): e0241536. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241536>.
39. Asadi, S., Wexler, A.S., Cappa, C.D. *et al*: Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep* 9, 2348 (2019).
40. J.Y. Chun *et al*: Transmission onset distribution of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* 99 (2020) 403–407
41. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395(10227): e47.
42. Adam, D.C., Wu, P., Wong, J.Y. *et al*: Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong. *Nat Med* 26, 1714–1719 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
43. Sun, K. *et al*: Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*. 2020 Nov doi: 10.1126/science.abe2424
44. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, *et al*: Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69(44): 1631-4.
45. Folkhälsomyndigheten. Vägledning om kriterier för bedömning av smittfrihet vid covid-19. 21 Juli 2020, uppdaterad 30 november. www.folkhalsomyndigheten.se
46. Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, *et al*: Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19): duration and key determinants. *medRxiv*. 2020:2020.06.08.20125310.
47. Tom Jefferson, Elizabeth Spencer, Jon Brassey, Carl Heneghan. Viral cultures for COVID-19 infectivity assessment. Systematic review *medRxiv* 2020.08.04.20167932; doi.org/10.1101/2020.08.04.20167932

48. 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.
49. COVID-19 clusters and outbreaks in occupational settings in the EU/EEA and the UK. Stockholm: ECDC; 2020.
50. Magnusson K, Nygård K, Vold L, Telle K. Occupational risk of COVID-19 in the 1st vs 2nd wave of infection. Preprint. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.29.20220426v1.full.pdf>.
51. Folkhälsomyndigheten. Förekomst av covid-19 i olika yrkesgrupper. 25 juni 2020. Artikelnummer 20099.
52. L.H. Nguyen, D.A. Drew, M.S. Graham, *et al*: Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*, 5 (9) (2020), pp. e475-e483
53. Shah Anoop S V, Wood Rachael, Gribben Ciara, Caldwell David, Bishop Jennifer, Weir Amanda *et al*: Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study *BMJ* 2020; 371 :m3582
54. Karlsson Ulf, Fraenkel Carl-Johan. Covid-19: risks to healthcare workers and their families *BMJ* 2020; 371 :m3944
55. Rudberg AS *et al*: SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun.* 2020;11(1):5064.
56. Anna-Karin Lidström *et al*. 2020. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden, *Upsala Journal of Medical Sciences*, 125:4, 305-310, DOI: 10.1080/03009734.2020.1793039
57. [https://www. https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/](https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/)
58. 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.
59. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer för handläggning och val av skyddsåtgärder mot covid-19 inom vård och omsorg. Uppdaterad 20 november 2020. Artikelnummer 20197.
60. ECDC. Technical report. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings Fifth update – 6 October 2020.
61. WHO. Technical guidance. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed Interim guidance 29 June 2020
62. 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.
63. Jefferson_T, Del Mar_CB, Dooley_L, Ferroni_E, Al-Ansary_LA, Bawazeer_GA, van_Driel_ML, Jones_MA, Thorning_S, Beller_EM, Clark_J, Hoffmann_TC, Glasziou_PP, Conly_JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11.
64. 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.
65. ECDC Technical report. Use of gloves in healthcare and nonhealthcare settings in the context of the COVID-19 pandemic 2 July 2020 <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Use-of-gloves-within-COVID-19.pdf>
66. WHO. Mask use in the context of COVID-19. Interim guidance, 1 Dec 2020. COVID-19: Infection prevention and control / WASH. www.who.int
67. Folkhälsomyndigheten. Åtgärder för att minska risken för smittspridning av covid-19 från personal inom vård, tandvård och omsorg Kunskapsunderlag, version 3, 2020-12-23. Artikelnummer 20231.
68. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. WHO Interim guidance 19 march 2020.
69. Infection prevention and control for COVID-19 in healthcare settings – Third update. 13 May 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
70. 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.
71. 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.
72. 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.

73. Bartoszko JJ, Farooqi MAM, Alhazzani W, Loeb M. Medical masks vs N95 respirators for preventing COVID-19 in healthcare workers: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Jul;14(4):365-373.
74. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/provtagningsindikation-for-pavisning-av-pagaende-covid-19/49>
75. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/370e0816bc0a4f179613d6ef74e903d9/provtagning-pcr-pavisning-sars-cov-2-luftvagarna.pdf>
76. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/information-till-varden/stod-infor-etablering-av-rutiner-for-egenprovtagning-for-covid-19/>
77. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing. Ginocchio C C, McAdam A J. *Journal of Clinical Microbiology* Sep 2011, 49 (9 Supplement) S44-S48.
78. <https://www.varhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/molekylarbiologisk-pavisning-av-virus-och-andra-luftvagspatogener/>
79. <https://www.varhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/tillvagagangssatt/>
80. Xu, R., Cui, B., Duan, X. *et al*: Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci* 12, 11 (2020).
81. Williams *et al*: Saliva as a non-invasive specimen for detection of SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology* Apr 2020, JCM.00776-20
82. 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.
83. Avannis-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.
84. Freire-Paspuel *et al*: Cotton tipped plastic swabs for SARS-CoV-2 RT-qPCR diagnosis to prevent supplies shortage. medRxiv 2020.04.28.20079947
85. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/370e0816bc0a4f179613d6ef74e903d9/provtagning-pcr-pavisning-sars-cov-2-luftvagarna.pdf>.
86. Corman *et al*: Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill*. 2020;25(3):pii=2000045.
87. 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.
88. 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.
89. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, *et al*: Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann. Intern. Med*. 2020.
90. 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
91. Jarrom D, Elston L, Washington J, *et al*: Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ evidence-based medicine*. 2020.
92. 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.
93. 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.
94. Wu *et al*: Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients. *Travel Med Infect Dis*, April 2020.
95. Pan Y, Zhang D, Yang P *et al*.. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):411-412. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30113-4. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105638; PMCID: PMC7128099.
96. 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.
97. 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).
98. Kimball A, Hatfield KM, Arons M, *et al*: Asymptomatic and Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections in Residents of a Long-Term Care Skilled Nursing Facility - King County, Washington, March 2020. *MMWR Morb*

- Mortal Wkly Rep. 2020 Apr 3;69(13):377-381. doi: 10.15585/mmwr.mm6913e1. PMID: 32240128; PMCID: PMC7119514.
99. Paloma Merino-Amador, Jesús Guinea, Irene Muñoz-Gallego *et al*: COVID-19 validation group. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection.
 100. Genay Pilarowski, Paul Lebel, Sara Sunshine *et al*: Performance characteristics of a rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay at a public plaza testing site in San Francisco. medRxiv 2020.11.02.20223891
 101. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, *et al*. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021;223(1):15-18. doi:10.1093/infdis/jiaa632
 102. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Oct 12:S1473-3099(20)30783-0.
 103. Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, *et al*: SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
 104. Xiaohua Chen, Binghong Zhao, Yueming Qu *et al*: Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 71, Issue 8, 15 October 2020, Pages 1937–1942
 105. Fajnzylber, J., Regan, J., Coxen, K. *et al*: SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun* 11, 5493 (2020).
 106. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R *et al*. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care.* 2020 Dec 14;24(1):691. doi: 10.1186/s13054-0
 107. Candel FJ, Barreiro P, San Román J. *et al*. Recommendations for use of antigenic tests in the diagnosis of acute SARS-CoV-2 infection in the second pandemic wave: attitude in different clinical settings. Spanish society of Chemotherapy. <http://www.doi.org/10.37201/req/120.2020>
 108. Vägledning för användning av antigenester vid covid-19 Version 2, 2020-12-17
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/b8ac06e9725640e6a1d258472346abfb/vagledning-anvandning-antigenester-covid-19.pdf>
 109. Sheila F Lumley, Denise O'Donnell, Nicole E Stoesser *et al*: Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection. medRxiv 2020.11.18.20234369
 110. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, Jerome KR, Bloom JD, Greninger AL. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol.* 2020 Oct 21;58(11)
 111. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin WH, Wontakal S, Szabo PA, Wells SB, Dogra P, Gray J, Idzikowski E, Stelitano D, Bovier FT, Davis-Porada J, Matsumoto R, Poon MML, Chait M, Mathieu C, Horvat B, Decimo D, Hudson KE, Zotti FD, Bitan ZC, La Carpia F, Ferrara SA, Mace E, Milner J, Moscona A, Hod E, Porotto M, Farber DL. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021 Jan;22(1):25-31. doi: 10.1038/s41590-020-00826-9. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33154590.
 112. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, André C, Pellaton C, Farina A, Campos J, Hacker D, Lau K, Bosch BJ, Gonseth Nussle S, Bochud M, D'Acremont V, Trono D, Greub G, Pantaleo G. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies. *J Virol.* 2021 Jan 13;95(3):e01828-20. doi: 10.1128/JVI.01828-20. PMID: 33144321.
 113. Vägledning för antikroppspåvisning vid covid-19 Version 5, 2020-11-26
<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/2c3d8e40926e4bcc942aa640922bb758/vagledning-antikroppspavisning.pdf>
 114. Huang *et al*: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506
 115. 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.
 116. 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
 117. 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.
 118. Rawson *et al*: Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa530.

119. Poissy J *et al*: Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *AHA Journals*, April 2020.
120. 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.
121. 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 – Final Report. *The New England Journal of Medicine*, Oct 8, 2020.
122. 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.
123. 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.
124. Santosha A. Vardhana, Jedd D. Wolchok; The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* 1 June 2020; 217 (6): e20200678.
125. Long, Q., Liu, B., Deng, H. *et al*: Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* (2020).
126. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, Goyal P, Sepulveda JL, Zhang L, George G, Liu D, Whittier S, Plate M, Small CB, Rand JH, Cushing MM, Walsh TJ, Cooke J, Safford MM, Loda M, Satlin MJ. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):661-671.e2.
127. Hadjadj J *et al*: Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients. *medRxiv* 2020.04.19.20068015
128. Bastard P *et al*: Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020 Oct 23;370(6515):eabd4585.
129. Blanco-Melo *et al*: Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 181, 1036–1045 May 28, 2020.
130. Vabret *et al*: Immunology of COVID-19: Current State of the Science, *Immunity* (2020).
131. McGonagle *et al*: Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol* 2020.
132. <http://www.sfmr.se/sidor/covid-19/>
133. Wong *et al*: Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in COVID-19 Positive Patients. *Radiology* 0 0:0.
134. Pan Feng *et al*: Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715-721.
135. Bernheim *et al*: Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology* 2020 295:3.
136. Colombi Davide *et al*: E. Qualitative and quantitative chest CT parameters as predictors of specific mortality in COVID-19 patients. *Emerg Radiol*. 2020 Dec;27(6):701-710.
137. Grégory Jules, Raynaud L, Galy A, Corre F, Bijot JC, Nguyen Y, Vilgrain V. Extension of COVID-19 pulmonary parenchyma lesions based on real-life visual assessment on initial chest CT is an independent predictor of poor patient outcome. *Infect Dis (Lond)*. 2020 Nov;52(11):838-840.
138. Erik Ahlstrand, Sara Cajander, Per Cajander, Edvin Ingberg, Erika Löf, Matthias Wegener, Mats Lidén. Visual Scoring of Chest CT at Hospital Admission Predicts Hospitalization Time and Intensive Care Admission in Covid-19. *medRxiv* 2020.10.30.20222471.
139. 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.
140. 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.
141. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, Goyal P, Safford MM, Satlin MJ. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 30:ciaa851.
142. Zheng S *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 Apr 21;369:m1443.
143. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, Goyal P, Sepulveda JL, Zhang L, George G, Liu D, Whittier S, Plate M, Small CB, Rand JH, Cushing MM, Walsh TJ, Cooke J, Safford MM, Loda M, Satlin MJ.

- SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. 2020 Nov 9;38(5):661-671.e2. doi: 10.1016/j.ccell.2020.09.007.
144. Seo H, Kim SH, Choi JH, Hong JY, Hwang JH. Effect of heated humidified ventilation on bronchial mucus transport velocity in general anaesthesia: a randomized trial. *J Int Med Res*. 2014 Dec;42(6):1222-31.
 145. Frat JP, *et al*: High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med* 2015; 372:2185–2196.
 146. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-1099.
 147. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, Miranda CH. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359-366.
 148. <http://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/04/SSTH-covid-19.pdf>
 149. 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.
 150. 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
 151. Choy *et al*: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research* Volume 178, June 2020, 104786.
 152. 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.
 153. Hongchao Pan *et al*: Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* (October 15).
 154. Wang *et al*: Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78
 155. Spinner CD *et al*: Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048-1057.
 156. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
 157. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
 158. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-remdesivir-ema-will-evaluate-new-data-solidarity-trial>
 159. Buckland, M.S., Galloway, J.B., Fhogartaigh, C.N. *et al*. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun* 11, 6385 (2020).
 160. 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.
 161. 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, randomized, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 395: 1695–704
 162. Lee JS, Park S, Jeong HW, *et al*. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol*. 2020;5(49):eabd1554. doi:10.1126/sciimmunol.abd1554
 163. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, *et al*. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-193. doi:10.1016/j.chom.2016.01.007
 164. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):139-141. doi:10.1016/j.chom.2016.01.012
 165. Park SH, Kang K, Giannopoulou E, *et al*. Type I interferons and the cytokine TNF cooperatively reprogram the macrophage epigenome to promote inflammatory activation. *Nat Immunol*. 2017;18(10):1104-1116. doi:10.1038/ni.3818
 166. Cao *et al*: A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382:1787-1799
 167. Phillip D Monk *et al*: Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet*, November 12, 2020.
 168. Fu Weihui, Liu Yan, Xia Lu, Li Min, Song Zhigang, Hu Huiliang, *et al*: A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN- κ plus TFF2 in patients with moderate COVID-19. *The Lancet* July 29, 2020.

169. 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
170. 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
171. Magagnoli *et al*: Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. medRxiv 2020.04.16.20065920
172. 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.
173. RECOVERY Collaborative Group, Horby P *et al*: Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030-2040.
174. Boulware D R *et al*: A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *NEJMoa2016638*.
175. Stockman *et al*: SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLOS Medicine* 3(9): e343
176. 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.
177. IDSA – Bimraj *et al*: Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa478
178. 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).
179. 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.
180. 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
181. Fadel *et al*: Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19, *Clinical Infectious Diseases*, ciaa601
182. Peter Horby *et al*: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, Jul 17, 2020.
183. Sterne JAC *et al*: Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With Covid-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020
184. Marla J Keller *et al*: Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J. Hosp. Med* 2020;8;489-493. Published Online First July 22, 2020.
185. Andre C. Kalil, M.D., M.P.H., Thomas F. Patterson, M.D., Aneesh K. Mehta, M.D., Kay M. Tomashek, M.D., M.P.H., Cameron R. Wolfe, M.B., B.S., M.P.H., Varduhi Ghazaryan, M.D., Vincent C. Marconi, M.D., Guillermo M. Ruiz-Palacios, M.D., Lanny Hsieh, M.D., Susan Kline, M.D., Victor Tapson, M.D., Nicole M. Iovine, M.D., Ph.D., *et al*: Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, December 11, 2020.
186. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 (COV-BARRIER) *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT04421027J.
187. J. Stebbing *et al*: JAK inhibition reduces SARS-CoV-2 liver infectivity and modulates inflammatory responses to reduce morbidity and mortality, *Sci. Adv.* 10.1126/sciadv.abe4724 (2020).
188. John H. Stone, M.D., M.P.H., Matthew J. Frigault, M.D., Naomi J. Serling-Boyd, M.D., Ana D. Fernandes, M.A., Liam Harvey, B.S., Andrea S. Foulkes, Ph.D., Nora K. Horick, M.S., Brian C. Healy, Ph.D., Ruta Shah, M.D., Ana Maria Bensaci, M.D., Ann E. Woolley, M.D., Sarah Nikiforow, M.D., Ph.D., *et al*: Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
189. Hermine O, Mariette X, Tharaux P, *et al*: Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online October 20, 2020.
190. Salvarani C, Dolci G, Massari M, *et al*: Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. Published online October 20, 2020.
191. Salama C, Han J, Yau L *et al*: Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Jan 7;384(1):20-30.

192. Veiga V, Prats J, Farias D, Rosa R et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial *BMJ* 2021; 372 :n84
193. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC et al: Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2100433. Epub ahead of print. PMID: 33631065.
194. Rosas IO et al: Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25. doi: 10.1056/NEJMoa2028700. Epub ahead of print. PMID: 33631066.
195. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
196. Bryant Furlow. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19. *The Lancet*, September 09, 2020.
197. Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S.
198. Ventura A. Simonovich, M.D., Leandro D. Burgos Prats, M.D., Paula Scibona, M.D., María V. Beruto, M.D., Marcelo G. Vallone, M.D., Carolina Vázquez, M.D., Nadia Savoy, M.D., Diego H. Giunta, M.D., M.P.H., Ph.D., Lucía G. Pérez, M.D., Marisa del L. Sánchez, M.D., Andrea Vanesa Gamarnik, Ph.D., Diego S. Ojeda, Ph.D., et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med.* November 24, 2020.
199. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults [published online ahead of print, 2021 Jan 6]. *N Engl J Med.* 2021;10.1056/NEJMoa2033700. doi:10.1056/NEJMoa2033700
200. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2031893
201. Buckland, M.S., Galloway, J.B., Fhogartaigh, C.N. et al. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun* 11, 6385 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19761-2>
202. 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.
203. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020 Oct 22;371:m3939.
204. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P et al: Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021 Feb 16;325(7):632-644.
205. David M. Weinreich, M.D., Sumathi Sivapalasingam, M.D., Thomas Norton, M.D., Shazia Ali, Pharm.D., Haitao Gao, Ph.D., Rafia Bhore, Ph.D., Bret J. Musser, Ph.D., Yuhwen Soo, Ph.D., Diana Rofail, Ph.D., Joseph Im, B.S., Christina Perry, M.B.A., Cynthia Pan, B.Pharm., et al., REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, December 17, 2020
206. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>, accessed 1 dec 2020
207. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>, accessed 1 dec 2020
208. <https://www.fda.gov/media/143603/download>, accessed 1 dec 2020
209. <https://www.fda.gov/media/143892/download>, accessed 1 dec 2020
210. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/beredskapslicens-beviljad-for-bamlanivimab>
211. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/eli-lilly-company-limited-antibody-combination-bamlanivimab/etesevimab-covid19-article-53-procedure-conditions-use-conditions-distribution-patients-targeted_en.pdf
212. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v2>
213. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.430787v1>
214. Dieter De Smet, MD, Kristof De Smet, MD, Pauline Herroelen, MSc, Stefaan Gryspeerdt, MD, Geert A Martens, MD, PhD, Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality, *American Journal of Clinical Pathology.*
215. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, Jani BD, Welsh P, Mair FS, Gray SR, O'Donnell CA, Gill JM, Sattar N, Pell JP. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Jul-Aug;14(4):561-565.
216. Claire E Hastie, Jill P Pell, Naveed Sattar. Short Communication: Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *medRxiv*, June 28, 2020.

217. Martineau AR *et al*: Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583.
218. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, Urbanic Purkart T, Waltensdorfer A, Münch A, Warnkross H, Stojakovic T, Bisping E, Toller W, Smolle KH, Berghold A, Pieber TR, Dobnig H. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520-30.
219. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, Grissom CK, Hayden D, Hough CL, Hyzy RC, Khan A, Levitt JE, Park PK, Ringwood N, Rivers EP, Self WH, Shapiro NI, Thompson BT, Yealy DM, Talmor D. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2529-2540.
220. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang DH, Suh GJ, Kim T, Kim YJ, Kim S, Cho H, Jo IJ, Chung SP, Choi SH, Shin TG, Kim WY; Korean Shock Society (KoSS). Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2015-2025.
221. Fowler AA 3rd *et al*: Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Oct 1;322(13):1261-1270.
222. Fujii T *et al*: Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431.
223. Calder PC Nutrition, immunity and COVID-19 *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;bmjnph-2020-000085. doi: 10.1136/bmjnph-2020-000085
224. 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.
225. Rocco Barazzoni, Stephan C. Bischoff, Joao Breda, Kremlin Wickramasinghe, Zeljko Krznaric, Dorit Nitzan, Matthias Pirlich, Pierre Singer, ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection, *Clinical Nutrition*, Volume 39, Issue 6, 2020, 1631-1638
226. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, Liu Z. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. *J Phys Ther Sci*. 2020;32(8):545-549.
227. Peter Thomas *et al*: Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *Journal of Physiotherapy*, Volume 66, Issue 2, 2020, Pages 73-82
228. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ On behalf of Oxford Respiratory Group, *et al*: Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience *BMJ Open Respiratory Research* 2020;7:e000678.
229. Thompson *et al*: Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med*. Published online June 17, 2020.
230. https://infektion.net/wp-content/uploads/2017/05/wardprogram_pneumoni_2016.pdf
231. 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).
232. 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
233. 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.
234. 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.
235. Yiping Lu, Xuanxuan Li, Daoying Geng, Nan Mei, Pu-Yeh Wu, Chu-Chung Huang, Tianye Jia, Yajing Zhao, Dongdong Wang, Anling Xiao, Bo Yin. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study, *EClinicalMedicine*, Volume 25, 2020.
236. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, *et al*: Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(8):729–732.
237. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605.
238. Mario Gennaro Mazza, Rebecca De Lorenzo, Caterina Conte, Sara Poletti, Benedetta Vai, Irene Bollettini, Elisa Maria Teresa Melloni, Roberto Furlan, Fabio Ciceri, Patrizia Rovere-Querini, Francesco Benedetti, Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors, *Brain, Behavior, and Immunity*, Volume 89, 2020, Pages 594-600

239. Huang, Y., Tan, C., Wu, J. *et al*: Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res* 21, 163 (2020).
240. Vaira, L., Hopkins, C., Petrocelli, M., Lechien, J., Chiesa-Estomba, C., Salzano, G., De Riu, G. (2020). Smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: A 60-day objective and prospective study. *The Journal of Laryngology & Otology*, 134(8), 703-709.
241. Kai Liu, Weitong Zhang, Yadong Yang, Jinpeng Zhang, Yunqian Li, Ying Chen, Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study, *Complementary Therapies in Clinical Practice*, Volume 39, 2020, 101166
242. <https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/nytt-stod-for-att-mota-okat-behov-av-rehabilitering-efter-covid-19/>
243. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-covid19.pdf>
244. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-slutenvard-covid19.pdf>
245. <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/rehabilitering-primarvard-covid19.pdf>
246. <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/covid-19-efter-intensivvard-med-respiratorbehandling/641>
247. Folkhälsomyndigheten. Vägledning för smittspårning av covid-19, version 3, uppdaterad 1 december.
248. COVID-19 testing strategies and objectives 15 September 2020. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/TestingStrategy_Objective-Sept-2020.pdf
249. Triage/flöden och arbetssätt vid covid-19. Stöd till primärvården – covid-19. 2020-07-17 Dnr 4.3-13192/2020. www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/stod-till-halso-och-sjukvard/
250. 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.
251. 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
252. Folkhälsomyndigheten. Provtagning för covid-19 inom kommunal vård och omsorg för äldre. Version 4, 17 december 2020. www.folkhalsomyndigheten.se
253. 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/
254. Folkhälsomyndigheten. Rekommendationer för handläggning och val av skyddsåtgärder mot covid-19 inom vård och omsorg. Uppdaterad 20 november 2020. www.folkhalsomyndigheten.se/