

# Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 3.1 augusti 2021

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

## Innehållsförteckning

<b>Introduktion</b>	<b>5</b>
Processbeskrivning	5
Omfattning	5
Avgränsningar	5
Kunskapsutveckling och uppdatering	6
Deltagare	7
Uttalande från redaktörerna om strategier	<b>8</b>
<b>Virus, smittsamhet och vårdhygieniska aspekter</b>	<b>9</b>
SARS-CoV-2	10
Smittsamhet	10
Smittvägar	10
Större respiratoriska droppar ”droppsmitta”	11
Inhalation av mindre droppar ”aerosol”	11
Kontaktsmitta	11
Smitta på längre avstånd och ventilationens roll	11
Aerosolgenererande procedurer	11
Inkubationstid och serieintervall	12
Smittsamhetsperiod	12
Heterogent spridningsmönster	12
Smittfriförklaring av patienter med covid-19	13
Spridning av covid-19 i vård och omsorg	13
Skyddsåtgärder mot smittspridning i vården	14
Evidens för effekt av fysiska interventioner	15
Personlig skyddsutrustning med skyddsglasögon, visir, munskydd eller andningsskydd	16
Anpassningar av skyddsåtgärder efter vaccination	16
<b>Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2</b>	<b>17</b>
Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2	17
Sekvensering	19
Antigendiagnostik	19
Serologisk diagnostik vid covid-19	20
Antikroppsanalys vid sjukdom	20
Antikroppsanalys med frågeställning genomgången infektion/immunitet	20
<b>Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning</b>	<b>22</b>
Klinisk bild	23
Definitioner:	23
Vårdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom	24
Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt	24
Radiologisk diagnostik	26

Laboratoriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård	27
<b>Behandling</b>	<b>28</b>
Syrgasbehandling	28
Antibiotika	28
Antikoagulation	28
Antiviral terapi	30
Veklury (remdesivir)	30
Monoklonala antikroppar	31
Konvalescentplasma	32
Beta-interferon kombinationer	33
Hydroxyklorokin och Klorokinfosfat	33
Ivermectin	33
Andra antiviraler	34
Immunmodulerande behandling	34
Steroider	34
Inhalationssteroider	35
JAK-hämmare	35
Interleukinhämmare	36
Övrig behandling	37
Vitaminer och spårämnen	37
Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt	37
Nutrition	38
Fysioterapi och positionering vid svår covid-19	38
Covid-19 hos särskilda patientgrupper	38
Barn	38
MIS-C	39
Långvariga symtom efter covid-19	39
Graviditet	39
<b>Uppföljning av patienter med covid-19</b>	<b>41</b>
Vid utskrivning från sjukhus	41
Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad)	41
Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad)	42
Patienter med svår covid-19 (sjukhusvårdad)	42
Patienter med kritisk covid-19 som behövt respiratorbehandling/IVA-vård/långvarig (> 2 veckor) IMA-vård med icke-invasiv ventilation	42
Sjukpenning och smittbärrpenning	43
<b>Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer</b>	<b>43</b>
Personer med misstänkt covid-19 i hemmet	44
Klinisk bedömning och Handläggning	44
Mikrobiologisk diagnostik	44
Patienter med misstänkt covid-19 vid besök i primärvård	44

Klinisk bedömning och handläggning:	44
Mikrobiologisk diagnostik	44
Trombosprofylax	45
Vårdhygieniskt förhållningssätt:	45
Vårdtagare med misstänkt och bekräftad covid-19 i kommunal vård och omsorg	45
Klinisk bedömning och handläggning	45
Mikrobiologisk diagnostik	45
Trombosprofylax	46
Antibiotikabehandling	46
Steroider	46
Vårdhygieniskt förhållningssätt	46
Patienter med misstänkt och bekräftad covid-19 som söker eller remitteras till akutmottagning eller vårdas på sjukhus	46
Klinisk bedömning och indikation för slutenvård	46
Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning	47
Mikrobiologisk diagnostik	47
Övrig laboratoriediagnostik	47
Radiologisk diagnostik	47
Trombosprofylax	47
Antibiotikabehandling	47
Antiviral behandling	48
Steroider	48
Annan immunomodulation	48
Vårdhygieniskt förhållningssätt	48
<b>Tack</b>	<b>50</b>
<b>Referenser</b>	<b>51</b>

## Introduktion

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

## Processbeskrivning

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

## Omfattning

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

## Avgränsningar

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

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

- Prehospital triagering
- Kirurgi
- Intensivvård av patienter med covid-19 (se istället Svensk Förening för Anestesi och Intensivvård (sfai.se))
- Differentialdiagnostik
- Vaccination mot covid-19
- Provtagning på andra indikationer än bedömning av patient med klinisk misstanke om covid-19

## Kunskapsutveckling och uppdatering

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

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

Uppdateringar:

Version 1.0 (20200626): Första publicerade version

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

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

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

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

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

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

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

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

Samtliga deltagande experter i vårdprogramgruppen har lämnat jävsdeklarationer.

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

## 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 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

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

*Svenska Hygienläkarföreningen*

Anders Johansson (Sammankallande)

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

*Externa experter*

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

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

## 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. Lättillgänglig 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 för påvisning av SARS-CoV-2 bör vara allmänt tillgängliga och tas vid misstanke om covid-19 och i samband med smittspårning. Det är viktigt att all icke-godkänd specifik behandling som prövas mot covid-19 endast ges i ramen av kliniska studier för att nytta respektive risker skall kunna klarläggas. Vaccinering med effektiva och säkra vaccin är fortsatt av högsta prioritet för att minska smittspridning i samhället och på sjukhus. 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. Smittrisker är störst på nära fysiska avstånd (<1-2 meter). Smittöverföring sker genom deposition av större droppar på slemhinnor i de övre luftvägarna, deposition av små droppar (aerosol) på slemhinnor i de övre och nedre luftvägarna eller genom kontaktsmitta om smittat luftvägssekret förs till luftvägslemhinnor via nedsmutsade händer eller föremål. Så kallade aerosolgenererande procedurer antas öka risken för höga viruskoncentrationer i luften 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 odla virus senare än dag 7-8 efter symptomdebut. Begreppet presymptomatisk smitta används för att illustrera att det förekommer smitta från en person 1-3 dagar innan personen får symptom. Det förekommer smitta från personer som själva inte noterat några symptom.

### Skyddsåtgärder:

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 förflyttningvägar 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 och kombinerar med skyddsglasögon eller visir samt munskydd klass IIR vid arbete på avstånd <1-2 meter från en patient med misstänkt covid-19. Baserat på försiktighetsprincipen kan andningsskydd FFP2 eller FFP3 ersätta munskydd klass IIR vid handläggning av nyinsjuknade patienter. I risksituationer för smittöverföring via aerosolbildande procedurer förordas skyddsglasögon eller visir och andningsskydd FFP2 eller FFP3. Om visiret inte når nedan hakan finns det risk för stänk mot munnen och då ska munskyddet respektive andningsskyddet vara vätskeresistent.
4. Använd arbetssätt och skyddsåtgärder som skyddar andra. Det inkluderar följsamhet till basala hygienrutiner och andra arbetssätt som förhindrar smittspridning från personal till andra personer, inklusive personal till personalsmitta. Skyddsåtgärder som skyddar andra 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 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (1–3). SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus och återfinns i undergruppen Sarbecovirus som även inkluderar SARS-CoV-1 och MERS-CoV som orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome (sars) respektive middle east respiratory syndrome (mers) (4). Av de betacoronavirus som orsakar infektion hos människa är SARS-CoV-2 genetiskt mest likt SARS-CoV-1 som spreds 2003-2004 men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott. SARS-CoV-2 muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt men med lägre frekvens än exempelvis influensavirus. Vissa genetiska varianter av SARS-CoV-2 har av WHO, ECDC och Folkhälsomyndigheten (5–7) klassats som varianter av särskild betydelse, variants of concern (VOC). VOCs övervakas eftersom det finns vetenskapligt stöd för att de sprids mer effektivt, har andra immunologiska egenskaper eller orsakar allvarligare sjukdom än andra varianter (8,9). Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma och selekteras för med ökande immunitet mot äldre varianter i befolkningen. Enligt ECDCs bedömning fanns den 1 juli 2021 fem SARS-CoV-2 VOCs: alfa (B.1.1.7 och B.1.1.7 + E484K), beta (B.1.351), gamma (P.1) och delta (B.1.617.2) (6). Alfa dominerade under hösten 2020 och våren 2021 smittspridningen i stora delar av världen. Under våren 2021 stod den för >90% av alla fall i Sverige (7). Alfa spreds snabbare än tidigare varianter av SARS-CoV-2 och gav allvarligare sjukdom men både genomgången sjukdom och de vacciner som används ger skyddande immunsvaret mot alfa (10). En annan VOC som förekommer i Sverige men som bara fått begränsad spridning (kontinuerligt kring ca 3-5% av alla fall) är beta som enligt ECDCs bedömning är mer spridningsbenägen, har ökad risk för vaccingenombrott och är associerad med allvarligare sjukdom (10). Detsamma verkar gälla VOC gamma som haft stor spridning i Sydamerika och där fall identifierats i Sverige endast i vissa regioner. Sedan den första rapporten från Indien i december 2020 har VOC delta fått stor spridning globalt (6). VOC delta tillhör en genetisk linje av SARS-CoV-2 benämnd B.1.617 och undervarianten B.617.2 betecknas VOC delta. Laboratorieexperiment har visat att den neutraliserande effekten av antikroppar från personer med genomgången covid-19 orsakad av tidigare virusvarianter är svagare för B.617-virus (11,12). VOC delta är också mer smittsam än tidigare virusvarianter, data från England och USA talar för att VOC delta sprids med ett  $R_0$ -tal som är ca 2x högre än den tidigare dominerande VOC alfa, vilken i sin tur var mer smittsam än tidigare varianter (13). Analyser från Storbritannien har dock visat att två doser vaccin ger god skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och död orsakad av deltavarianten (14). Preliminära studier tyder på att en större andel av redan vaccinerade kan smittas av deltavarianten jämfört med av tidigare virusvarianter och att det förekommer att vaccinerade smittas vidare, dock minskar antalet smittsamma dagar påtagligt av föregående vaccination (13).

De metoder som idag används som klinisk rutin i Sverige för påvisning av SARS-CoV-2 (RNA- eller antigen-påvisning) kan påvisa även de nya varianterna. Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma och selekteras för med ökande immunitet mot äldre varianter i befolkningen. Övervakning genom sekvensering av PCR-positiva prov görs vid de kliniskt mikrobiologiska laboratorerna och hos andra aktörer såsom t. ex Folkhälsomyndigheten, National Pandemic Center vid KI och Eurofins för att följa förekomst av VOCs.

## Smittsamhet

### Smittvägar

SARS-CoV-2 smittas framförallt via virusinnehållande droppar av olika storlek med ursprung från en smittad individs luftvägar som sedan når en annan mottaglig individs luftvägar (15). Viruset når fram till sitt målorgan via deposition av dessa respiratoriska droppar på slemhinnor i ögon/näsa/mun, via inhalation av droppar som följer med inandningsluften längre ned i luftvägarna, eller via kontaktsmitta med respiratoriskt sekret som också misstänks förekomma (9). Virus-RNA har

detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor men potentialen för smittöverföring från dessa anses liten (16)(17).

### **Större respiratoriska droppar ”droppsmitta”**

Infektiösa droppar kan bildas på flera olika sätt. I samband med hosta och nysningar kan rikligt med stora droppar utsöndras, medan en mindre mängd stora droppar kan utsöndras även vid vanligt tal (18,19). Dessa stora droppar ( $\geq 100 \mu\text{m}$ ) faller mot golvet, oftast inom 2 meter (20). Smitta med sådana droppar kallas traditionellt droppsmitta. Denna smittväg anses vara betydelsefull för SARS-CoV-2 då kontaktsparning kring smittade fall visar att relativt nära kontakt krävs för smitta(16). 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  $<1$  m som reducerades till 2,6 % vid avstånd  $>1$  m (21).

### **Inhalation av mindre droppar ”aerosol”**

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 (18,19). Inom det medicinska området används begreppet aerosolsmitta och då avses smittsamma droppar som är betydligt mindre än  $100 \mu\text{m}$ , ofta avses storlekar  $<5-20 \mu\text{m}$  (19). Sådana mindre droppar ( $<5-20 \mu\text{m}$ ) sjunker sakta mot golvet, kan hålla sig kvar i luften en längre tid, följer lättare luftströmmar och kan vid inhalation nå de nedre luftvägarna (19). 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(22). Aerosolsmitta på längre håll än enstaka meter förekommer men är sparsamt dokumenterad jämfört med smitta på nära håll (23–26). Luftmätningar visar att infektiöst SARS-CoV-2 kan finnas i luft, även i små partiklar, i anslutning till patienter med covid-19, men oftast i låga koncentrationer (27–30).

### **Kontaktsmitta**

Kontaktsmitta innebär att respiratoriskt sekret med virus överförs till målorgan (öga/näsa/mun) via direkt eller indirekt kontakt (till exempel via händer eller föremål). Området runt en infekterad patient kan kontamineras av virus via utsöndrat luftvägssekret när droppar faller ner på ytor eller överföring via händer. Vid ytprovtagning i sjukhusmiljö har en ibland kraftig kontamination av olika ytor rapporterats (31–33). SARS-CoV-2 kan överleva på ytor i dagar och bör därför kunna smitta via kontaktsmitta (34). Kontaktsmitta via kontaminerade föremål utan samtidig nära kontakt med en infekterad individ är dock inte dokumenterat (15). Studier av smitta i djurmodell stöder att smitta via kontaminerat material är en mindre vanlig smittväg jämfört med dropp/inhalationssmitta (34,35).

### **Smitta på längre avstånd och ventilationens roll**

Smitta på mer än 1–2 meters avstånd är associerat med dåligt ventilerade lokaler trängsel, långa expositionstider, särskilda luftströmmar eller ökad utsöndring från en högsmittsam individ (36). Små dåligt ventilerade lokaler lyfts fram av ECDC och Folkhälsomyndigheten som riskmiljöer för smittöverföring (36,37). Smittsam utandningsluft med virusinnehållande droppar som håller sig svävande längre tid späds ut med avståndet i stora luftvolymen och även av tillförd ren ventilationsluft vilket motverkar smitta på längre avstånd, varför exempelvis risken för spridning via ventilationskanaler bedöms som mycket låg (36).

### **Aerosolgenererande procedurer**

Högre koncentrationer av små droppar antas kunna förekomma i samband med så kallade aerosolgenererande procedurer (38). 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 (39). 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 (40).

WHO och ECDC ger i sina rekommendationer exempel på aerosolbildande procedurer (intubering, icke-invasiv ventilation, trakeotomi, hjärt-lungräddning, handventilation innan intubation och bronkoskopi) (41–43). Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering har sammanställt internationella bedömningar av aerosolgenererande procedurer med ökad smittrisk (41–43) SBU konstaterade att befintliga studier inte ger någon entydig bild av om det finns en ökad risk för smittspridning. En nyare studie av aerosolbildning vid olika metoder för distribution av syrgas visade inte ökad aerosolbildning vid användning av högflödesgrimma eller icke-invasiv ventilation(44).

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.

### **Inkubationstid och serieintervall**

Inkubationstiden för SARS-CoV-2 hos människa är 2-14 dagar med ett medeltal på 5-6 dagar baserat på tidiga data från Kina (45). En nyare uppskattning med data från Kanada visade ett medeltal på 6,7 dagar (46). Serieintervallet är tidsintervallet mellan symptomdebut hos ett fall och symptomdebut hos nästa generations fall in en smittkedja och används ofta för att approximera generationstiden, vilket är tiden från ett smittotillfälle till nästa smittotillfälle i smittkedjan. Serieintervallet och generationstiden förändras under en pandemi beroende av en rad faktorer, bland annat på grund av olika smittförebyggande åtgärder som förändrar människors beteende (47). En nylig sammanställning av serieintervall pekar på ett sammanvägt estimat för covid-19 på 5,19 dagar (48). Det är kortare än intervallet för till exempel mers (7,6 dagar) och SARS (8,4 dagar) men längre än för influensa (3,6 dagar). Det innebär bland annat att testning och smittspårning vid covid-19 enligt modellering baserad på kända epidemiologiska data ska vara mycket snabb för att få effekt, fall behöver isoleras inom <3 dagar efter symptomdebut för att smittspridningen ska minska (49).

### **Smittsamhetsperiod**

Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symptomdebuten (50). Därefter ses i de flesta fall sjunkande viruskoncentrationer. Virus har varit svårt att odla mer än 7–8 dygn efter symptomdebut (50,51). 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 (52). Vid kontaktspårning noteras sekundärfall oftare vid kontakt strax före till strax efter symptomdebut, medan smitta efter mer än en veckas sjukdom är ovanligt (53). Presymptomatisk smitta 1–3 dagar innan en tydlig symptomdebut har rapporterats i flera studier och epidemiologiska data insamlade i ett sammanhang där individer med symptom sätts i karantän har visat att smittspridningen i ett sådant sammanhang har högst frekvens strax innan symptomdebut (51–55). Epidemiologisk modellering baserad på data från Kina visar att interventioner med smittspårning och karantän riktad mot personer med symptom ändå ger större effekt för att minska smittspridning än interventioner inriktade på att sätta exponerade kontakter utan symptom i karantän (56).

### **Heterogent spridningsmönster**

Betydande skillnader i smittsamhet mellan olika infekterade individer har noterats (57,58). Smittspridning med många sekundärfall, kallas ibland ”superspreading events” (59). 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 smittspårningsdata 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 (60–62). En studie från Tyskland med analys av virusnivåer hos ca 25 000 individer stödjer att endast en liten andel infekterade individer har höga virusnivåer, 8 % av de infekterade hade  $>10^9$  viruskopior (63).

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 (Pers. kommunikation).

### **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 (64). 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 (64). 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 (51)(65,66).

### **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 (67). 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 (68,69). 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 (70). En analys av Folkhälsomyndigheten visade högst incidens för att diagnostiseras med covid-19 inom vård- och omsorgsyrsken och myndigheten bedömer att detta sannolikt förklaras av både ökad exponering i yrket och en mer omfattande provtagning jämfört med övriga yrkeskategorier (71). En annan prospektiv studie av proportion med positivt covid-19-test bland sjukvårdsanställda som utfördes prospektivt i England och USA baserad på data från en mobilapp visade riskökning med hazard ratio 3.4 (52)(72). I en registerstudie av sjukhusinläggningar med covid-19 bland 158 445 sjukvårdsanställda i Skottland var risken bland de som arbetade med direkt patientvård högre än bland de som inte arbetade med direkt patientvård, hazard ratio 3.30, 95 % CI 2.13–5.13, risken är även förhöjd för hushållskontakter till sjukvårdsanställda ((73,74)). 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 (73,74). 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 att insjukna i covid-19(75). 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 (76).

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 och personalen har drabbats. Personal tycks också i många fall ha smittat varandra på arbetsplatsen. Socialstyrelsens data (77) som beskriver 12194 personer med ålder >70 år som avlidit i covid-19 i Sverige visar att 46 % haft boendeformen särskilt äldreboende och 28 % har haft hemtjänst (data fram till 23 maj 2021).

### **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. Skyddsåtgärder ska användas vid handläggning av alla patienter, inte bara då covid-19 misstänks. Generella åtgärder behövs för att ge skydda vårdpersonalen och medpatienter under pandemin (78). Samtidigt behöver effekter av interventioner för att minska smitta vägas mot eventuella nya risker som kan uppstå på grund av interventionerna (79). ECDCs och andra internationella riktlinjer framtagna under covid-19-pandemin fokuserar på fem viktiga principer för att förhindra vårdrelaterad smitta som förklaras nedan (78,80):

1. Använd fysiskt avstånd ( $\geq 1-2$  m) vid personliga möten med alla patienter när det är möjligt och använd distanshandläggning av patienter när sådan handläggning inte äventyrar patientsäkerheten. Observera att bedömning av allvarlighetsgrad hos patienter med misstänkt covid-19 på distans inte är en utprövad metod, använd etablerade rekommendationer för att identifiera allvarliga infektioner hos vuxna och barn (81).
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. Baserat på försiktighetsprincipen kan andningsskydd FFP2 eller FFP3 ersätta munskydd klass II vid handläggning av nyinsjuknade patienter. 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 undvika kontaktsmitta till personal och smitta mellan patienter till exempel via händer och föremål (78,80),(82).
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 av personal i vårdnära miljöer för att minimera risk för smittspridning från personal som kan bära på viruset utan symptom (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 (83–85). 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. I Cochrane-analysen publicerad 2020 inkluderades endast randomiserade kliniska studier och klusterrandomiserade kliniska studier, ingen studie på covid-19 bedömdes uppfylla kvalitetskraven. 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 1. (Cochrane-analysen från 2020 påvisade dock ingen effekt av munskydd jämfört med inget munskydd och ingen säker skillnad mellan munskydd och andningsskydd)
4. vård på eget rum med eget hygienutrymme vid misstänkt smittsam infektion med luftvägsvirus

I genomgången av fysiska barriärer publicerad 2011 där observationsstudier inkluderats konstaterades att kirurgiska munskydd alternativt andningsskydd motsvarande FFP2 eller FFP3 visade skyddseffekt (85). Analyserna kunde däremot inte påvisa säker skillnad i skyddseffekt mellan andningsskydd motsvarande FFP2/FFP3 och kirurgiska munskydd. Det visades att skyddseffekter ökar kraftigt när flera enskilda åtgärder kombineras. Experimentellt har visats att både kirurgiska munskydd och andningsskydd kan reducera mängd inandade vätskepartiklar för den som bär skyddet, andningsskydd är effektivare på små partikelstorlekar men även kirurgiska munskydd avskiljer små partiklar (86). I metaanalysen i Lancet 2020 var den viktigaste nya informationen att fysiskt avstånd reducerade smittrisen kraftigt. Det påvisades 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(21). Lancetstudien gav också visst stöd för att visir eller skyddsglasögon ger skyddseffekt för bäraren. PAPR (powered air purifying respirator) är effektiva skydd i laboratoriemiljöer men det saknas direkt klinisk evidens från användning inom sjukvård i syfte att skydda mot respiratoriska virus och de är mer komplicerade att hantera vid på- och avklädning samt att rengöra jämfört med visir/skyddsglasögon och munskydd/andningsskydd (85).

Användande av handskar som skydd mot transmission av respiratoriska virus har svagt stöd och rekommenderas endast vid kontakt med kroppsvätskor och slemhinnor (87).

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 (85) visade mycket låg evidensstyrka för att täckning av en större del av kroppen leder till större skyddseffekt mot virusmittor men att det innebär ökad risk för kontaminering vid avklädning samt sämre komfort.

Användning av munskydd för att skydda personer i omgivningen från att smittas av den som bär munskyddet rekommenderas av WHO både i samhället och inom vård- och omsorg för att reducera smittrisk från asymtomatiska och presymptomatiska personer (88). Rekommendationen vilar på expertkonsensus utan att det stöds av direkt evidens. WHO rekommenderar att vårdpersonal, som ett tillägg till övriga infektionsförebyggande åtgärder som först måste finnas på plats, bör använda munskydd för att skydda patienter. Även Folkhälsomyndigheten har utgivit underlag om munskydd eller visir på vårdpersonal för att skydda personer i omgivningen från smitta (89). I ett regeringsuppdrag avrapporterat 12 maj 2021 bedömer Folkhälsomyndigheten att personalens användning av munskydd för att skydda vårdtagare eller patienter inte kan tas bort inom vård och omsorg förrän samhällsspridningen når en låg nivå (90).

### **Personlig skyddsutrustning med skyddsglasögon, visir, 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 (91),(78,80). 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 (92) men det finns evidensstöd av lägre kvalitet i en nyare metaanalys (21). WHO och ECDC rekommenderar kombinationen av skyddsglasögon eller visir och munskydd alternativt andningsskydd för skydd mot covid-19 (78,80). Det finns begränsat stöd från en klinisk studie på RS-virus för att skyddsglasögon utan samtidig användning av munskydd kan ge skyddseffekt för bäraren (93). Experimentellt finns visat med simulering av hosta att ansiktsvisir minskar dosen av vätske aerosol som inhaleras på korta avstånd (94). Det är oklart om andningsskydd ger något ökat skydd för bäraren i jämförelse med kirurgiskt munskydd (95). Baserat på konsensus och indirekta data för skyddseffekt rekommenderar WHO att andningsskydd ska ersätta kirurgiskt munskydd vid covid-19 när aerosolbildande procedurer utförs (82). ECDC föreslår andningsskydd vid vård av patient med covid-19 men noterar att evidens för att de skyddar bättre än kirurgiskt munskydd är svaga (78). Arbetsmiljöverket bedömer att andningsskydd och visir kan behövas vid arbete i någon annans hem, bedömningen inbegriper SÄBO och LSS-boenden, där personer har misstänkt eller konstaterad covid-19 och motiveras med att ventilationen kan vara otillräcklig (96). Vårdprogrammets rekommendation sammanfattas i tabell 1.

### **Anpassningar av skyddsåtgärder efter vaccination**

När vaccinationstäckningen ökar förutspår modellering baserad på verkliga data att icke farmakologiska smittskyddsåtgärder (non-pharmaceutical interventions) minskar i betydelse, att risken för fullt vaccinerade personer med normalt immunförsvaret minskar kraftigt men också att dessa smittskyddsåtgärder är fortsatt viktiga under vaccinationsimplementeringen (97). Preliminära data från kliniska prövningar bland vuxna  $\geq 18$  år gamla tyder på att covid-19-vaccination förutom att skydda mot sjukdom också ger gott skydd mot asymtomatisk infektion (98,99). Två studier från Storbritannien fann också minskad sannolikhet för överföring till hushållskontakter från en person i hushållet som trots vaccination smittats med SARS-CoV-2 (100,101). Dessa data och andra erfarenheter från länder med hög vaccinationstäckning som Israel och Storbritannien och även från Sverige (102) ligger till grund för Europeiska smittskyddsmyndighetens och Folkhälsomyndighetens bedömning av vilka anpassningar som kan ske över tid (90)(103). Folkhälsomyndigheten förordar till vidare en försiktighetsprincip vid anpassning av smittskyddsåtgärder inom vård och omsorgsmiljöer även när de berörda populationerna av vårdpersonal och vårdtagare har en mycket hög grad av vaccinationstäckning (90).



## 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, vid seroepidemiologiska undersökningar samt vid oklarhet kring antikroppssvar efter vaccination.

Vid provtagning för aktuell covid-19 måste man beakta att RNA-positivitet kan kvarstå lång tid (veckor) efter infektionen och inte alltid innebär att individen är smittsam. I dessa fall kan analys av förekomst av IgG antikroppar mot SARS-CoV-2 vara av värde för att tillsammans med anamnes och RNA-nivå (Ct-värde) bättre datera sjukdomstillfället.

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 som är en allmän- och samhällsfarlig sjukdom ska i enlighet med smittskyddslagen 3 kap §1 ske inom ramen för en läkares utredningsskyldighet vid misstanke om sådan sjukdom. Misstanke om sjukdom styrs av patientens symtom, eventuell immunitet mot sjukdomen och den epidemiologiska situationen. Testning skall utföras vid förekomst av symtom talande för covid-19 och i samband med smittspårning. PCR-analys (och antigenester) kan i vissa miljöer 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 (104).

För påvisning av SARS-CoV-2 i sjukvården rekommenderas i första hand PCR-analys av nasofarynxprov. Näsprov och salivprov har något sämre känslighet. Svalgprov eller näsprov rekommenderas därför inte som enda provtagningslokal (105). Däremot kan svalgprov kombineras med pinnprov från näsa/nasofarynx för högre känslighet. Salivprov har fördelen av att vara ett icke-invasivt alternativ som lämpar sig väl för egenprovtagning. I dagsläget rekommenderas för egenprovtagning en kombination av svalgsekret, näsprov och saliv (106–111).

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 (110–114) 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 (105).

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) (115). Idag finns många olika PCR-metoder och plattformar i bruk på svenska laboratorier, för att möta behov av såväl akuta provsvar som stora provflöden.

PCR-metoderna är både känsliga och specifika och även små mängder virus i provmaterialet kan påvisas (116,117). Det har visat sig att PCR-positivitet kan kvarstå länge, ibland flera månader, efter SARS-CoV-2 infektion (114,118) och det är därför viktigt att poängtera att PCR påvisar virusets nukleinsyra och positiv PCR betyder inte säkert att viruset 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 faktorer som symtomduration, provtagningsmaterial och PCR-metod spelar alla in och påverkar känsligheten (119,120). Hos vissa patienter kan SARS-CoV-2 inte detekteras i övre luftvägar under den senare delen av sjukdomen trots klinisk försämring och lungengagemang (121). Vid negativt resultat från övre luftvägsprov och kvarvarande misstanke om covid-19 rekommenderas prov från djupa luftvägar (sputum, trakealsekret, bronksekret, bronksköljning, BAL). Feces kan vara ett alternativ för RNA-påvisning om djup luftvägsprovtagning inte är möjlig (122–124).

Några studier har kunnat påvisa relation mellan virusnivåer i luftvägarna (uttryckt som Ct-värden) och sjukdomens allvarlighetsgrad och virusets smittsamhet (125,126). Även personer med milda eller inga upplevda symtom kan ha mycket höga virusnivåer (122–124)(127–129). De statistiska associationer som ses mellan virusnivåer (oftast uttryckt som Ct-värde) och kliniskt utfall/smittsamhet är svåra att direkt översätta i klinisk tolkning då det finns stort överlapp mellan de studerade populationerna. Provtagningen på individuell nivå är inte heller standardiserad. Vissa metoder startar räkningen av Ct-värden efter ett visst antal cykler, vilket gör att värden inte direkt kan jämföras mellan olika metoder. Inom varje metod finns dock en relation med virusmängd där höga Ct-värden visar på mindre mängd RNA i det undersökta provmaterialet medan ett lågt värde visar på en hög RNA-nivå. En del PCR-metoder, som används för att ge snabba svar, lämnar enbart ett kvalitativt svar positivt/negativt. Det finns möjlighet att omvandla Ct-värdesgränser till tex svagt/medel/starkt positivt, vilket kan underlätta smittsamsbedömning, lättare urskilja tex svaga kvarvarande RNA-reaktiviteter samt bedöma ev reinfektioner. Ct-värden kan övervägas att kommuniceras på prover tagna inom sjukvården men rekommenderas inte i de fall svaret går direkt till patienten. I svar till behandlande läkare bör det finnas en tolkning med i svaret (se förslag på kommentar i tabell 2), god kunskap hos mottagaren om den metod som används och de metodologiska begränsningar som finns med Ct-värdet. Det bör också finnas möjlighet att tolka svaret tillsammans med ansvarig laboratorieläkare.

## Tabell 2

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

Ct-värde	Förslag på kommentar
Ct <20	Hög virusnivå i provet. Detta kan innebära att patientens smittsamhet är hög.
CT 20-35	Medelhög virusnivå i provet.
Ct>35	Låg virusnivå i provet. Detta innebär oftast att smittsamheten är låg*. Låg förekomst av SARS-CoV-2 RNA kan ses som rest flera veckor efter genomgången infektion.

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

Reinfektioner med SARS-CoV-2 förekommer (130), men är ovanliga inom sex månader från första infektionen.

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 (131–134). Mer data krävs för att avgöra om och hur SARS-CoV-2 RNA i blod kan användas för monitorering och behandlingsbeslut i vården.

## Sekvensering

Sekvensering av SARS-CoV-2 är indicerat vid misstanke om reinfektion, vaccinationsgenombrott, vid utbredd klustersmitta och för att identifiera nya varianter av viruset (135). Sekvensering kan utföras på de flesta helgenomsekvenseringsplattformarna där det vanligaste protokollet är det sk.

ARTIC-protokollet (<https://artic.network/ncov-2019>) som bygger på att nästan hela det virala genomet amplifieras följt av sekvensering. För att ett prov ska kunna sekvenseras krävs vanligen ett Ct-värde <30. Sedan februari 2021 utförs nationell övervakning, med mål att sekvensera minst 10% av alla positiva prover plus vid misstänkt vaccingenombrott, lokala utbrott och fall med utlandskoppling, med huvudmål att kunna identifiera VOCs. VOCs kan antingen vara intressanta för att de orsakar mer allvarlig sjukdom, är mer smittsamma eller undviker effekten av vaccin, dvs undviker antikroppssvaret. VOCs definieras av nationella Smittskyddsmyndigheter, WHO och ECDC och beskrivs utifrån deras sk Pangolintyp:

<https://virological.org/t/pangolin-web-application-release/482>

**Bedömning:** För diagnostik av covid-19 rekommenderas i första hand påvisning av SARS-CoV-2 RNA i övre luftvägsprov med prov från både munhåla och nasofarynx. Om initial diagnostik utfallit negativt och misstanke kvarstår bör prov från nedre luftvägar (i första hand sputumprov) analyseras hos inlaggande patienter. PCR-positivitet kan kvarstå i månader efter SARS-CoV-2 infektion. PCR påvisar virusets nukleinsyra och kan inte avgöra om det är viabelt och smittsamt. Ct-värdet, som ger en fingervisning om virusmängd i provet, kan rapporteras på prover tagna inom vården och bör, om det rapporteras kommenteras så att mottagaren förstår innebörden av resultatet. Sekvensering bör utföras på minst 10% av alla positiva prover för en rimlig övervakning av förekomsten av så kallade VOCs.

## Antigendiagnostik

För att få tillgång till snabbare testresultat finns en ökad efterfrågan på SARS-CoV-2 antigenpåvisning. Antigentesterna finns att tillgå dels som så kallad patientnära analys (PNA) som utförs av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal, som självtester där personen både provtar sig själv och utför analysen och dels som storskalig metod där analysen utförs på ett kliniskt mikrobiologiskt laboratorium. Patientnära tester detekterar förekomst av SARS-CoV-2 nukleokapsidprotein med immunokromatografisk metod (127,128). Flera patientnära tester har en god prestanda när det gäller att påvisa förekomst av SARS-CoV-2 vid höga virusnivåer. Däremot lämpar de sig sämre när virusmängderna kan förväntas vara lägre vilket oftast är fallet efter >5 dagar i sjukdomsförloppet (136). Antigentester är bäst validerade vid symtomatisk infektion men de tester som har hög specificitet (>99%) kan också övervägas att användas för att påvisa asymtomatiska fall med hög virusnivå.

Testerna kan vid hög prevalens av SARS-CoV-2 i samhället användas inom vården för screening och som kompletterande metod vid utbrottsutredningar. Folkhälsomyndigheten rekommenderar att antigentester för påvisning av antigen från SARS-CoV-2 ska ha en sensitivitet på  $\geq 90.0\%$  och en specificitet på  $\geq 99.0\%$  (137).

**Bedömning:** Antigentester kan detektera de flesta högsmittsamma fall 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 samband med smittspårning och i högendemisk miljö som screening av asymtomatiska personer men bedöms inte ersätta behovet av PCR-diagnostik hos patienter med symtom. Negativt antigen test utesluter inte aktuell covid-19. Flertalet patientnära antigen tester innehåller en subjektiv avläsning som kan påverka resultatet. Det enskilda testets prestanda måste tas i beaktande när instruktioner för tolkning av analysresultat och beställning av eventuell kompletterande PCR-undersökning utfärdas

## Serologisk diagnostik vid covid-19

### *Antikroppsanalys vid sjukdom*

Efter genomgången covid-19-sjukdom utvecklas antikroppar hos de flesta individer (121–124). 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 finnas kvar i månader efter genomgången covid-19 och vara en del i utredning av möjlig reinfektion.

### *Antikroppsanalys med frågeställning genomgången infektion/immunitet*

De antikroppar som bildas ger sannolikt, utifrån tidigare studier av andra coronavirus, neutralisationstest, och erfarenheter från den pågående pandemin skydd mot ny infektion (125,126,138,139). De kommersiella antikroppstester som används baseras vanligen på S (Spike) - eller N (Nukleokapsid)-antigen. Lindrigt sjuka patienter och barn verkar mer sällan utveckla antikroppar mot N-proteinet men i princip alltid mot S-proteinet (140). I dagsläget är det säkerställt att IgG-antikroppar ofta kan påvisas upp till ett år efter genomgången infektion men det är fortfarande oklart vilka nivåer som kan anses skyddande för ny infektion (141–143).

Det finns ett flertal tester som ger en kvantitativ detektion av IgG-antikroppar riktade mot S-antigenet (141–143). Det har också utvecklats en WHO-standard som kan användas för att standardisera dessa tester (144). Genom att tillverkarna "ställer" sin test mot denna standard kan metodernas resultat enklare jämföras. Det finns idag ingen definierad nivå av IgG-antikroppar i relation till WHO-standarderna som korrelerar med immunitet. De flesta antikroppstester påvisar antikroppar riktade mot Spike-proteinet och dessa bildas både efter genomgången covid-19 och vaccination. Vid tveksamhet kring om antikropparna bildats av vaccination eller genomgången infektion kan antikroppstester riktade mot nukleokapsiden användas som komplement.

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 (145). Då det är mycket få fall registrerade med sann reinfektion kan man relativt säkert säga att man är immun åtminstone 6 månader efter genomgången covid-19, dvs skyddad mot allvarlig ny infektion av SARS-CoV-2 (138,139). 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 (146).

Det pågår utveckling av T-cellsanalyser, men det är än så länge oklart vilken nytta dessa kommer ha i kliniskt bruk.

Idag saknas kunskap om hur antikropps nivåer efter vaccination korrelerar med skyddseffekt av vaccin mot covid19, vilket innebär att serologisk testning efter vaccination är svårtolkad. Utebliven antikroppsreaktion får dock misstänkas innebära bristande skyddseffekt även om viss T-cells immunitet möjligen kan föreligga.

**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), för seroepidemiologiska studier och för uppföljning efter vaccination hos vissa patienter. 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 skydd mot ny allvarlig infektion i åtminstone 6 månader från infektionstillfället. Det har utvecklats en WHO-standard som underlättar jämförelse av resultat med olika tester men det finns ännu ingen definierad gräns för immunitet.

## Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning

### Sammanfattning

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

**Riskgrupper för svår sjukdom/död:** Hög ålder, manligt kön, underliggande hjärt-kärlsjukdom, diabetes, övervikt, binjurebarkssvikt, kronisk lungsjukdom och immunsuppression.

**Diagnostik:** Basal provtagning inkluderande pulsoximetri och arteriell/venös blodgas samt parametrar för blod-, koagulation, inflammation, lever- och njurpåverkan (se nedan) 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. Bakterieodling från luftvägar, urin och blod rekommenderas vid klinisk misstanke om sekundär bakteriell infektion vid vård på sjukhus.

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

**Behandling:** Samtidig bakteriell infektion är ovanlig vid covid-19 varför antibiotikabehandling sällan är indicerat initialt. Vid tidig diagnos hos patienter med mycket hög risk för allvarlig sjukdom kan monoklonala antikroppar övervägas. Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med behov av syrgasbehandling men är endast aktuellt under tidig sjukdomsfas då virusreplikation föreligger. 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. Tocilizumab bör övervägas att ges som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring tidigt i sjukdomsförloppet. Andra virushämmande läkemedel och specifik immunmodulerande behandling vid covid-19 kan för närvarande endast rekommenderas inom ramen för kliniska studier.

**Trombosprofilax:** 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 högflödessyrgasbehandling 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 att 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 men tidskritiska andra akuta sjukdomsförlopp måste samtidigt beaktas. Basala hygienrutiner är grundpelare med skyddsglasögon/visir samt munskydd klass IIR 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 (147). Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga vid sjukhusvårdad covid-19 (148).

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. Stela lungor och fibrosutveckling utvecklas ibland men är relativt sällsynt. Behov av sjukhusinläggning till följd av en syrgaskrävande hypoxi uppstår vanligen efter 7–10 dagars symptomduration (149). Inte sällan är patienter med pneumonit och begynnande respiratorisk svikt relativt opåverkade i vila när de söker vård men får uttalad hypoxi redan vid lättare ansträngning. Gångtest kan vara till hjälp vid identifiering av svår sjukdom.

Det är svårt att ge en säker uppgift avseende andelen smittade som utvecklar svårare sjukdomsform beroende på skillnader i provtagningsfrekvens. 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 (150). Data från USA under maj 2020 visade en liknande fördelning med 14% sjukhusvårdade, 2% som krävde intensivvård och 5 % som avled (151). I data från England november 2020-maj 2021 krävde 3,5-4,7% sjukhusvård (152) och i data från Danmark januari-mars 2020 behövde 6,4% sjukhusvård (153). I Sverige mars-december 2020 vårdades 12% av inlagda patienter på IVA (154). Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV-2 en kraftig inflammatorisk reaktion med bland annat CRP-stegring i nivå med bakteriella luftvägsinfektioner (150). 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 (155). Vid de svåraste formerna av covid-19 är däremot trombosor i både venös- som arteriell cirkulation en relativt vanlig komplikation (156,157). I dagsläget har endast en specifik antiviral terapi, remdesivir, ett godkännande för försäljning i EU (158). 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 kan ha ett omfattande behov av efterföljande rehabiliteringsinsatser.

## Definitioner:

Det finns inga konsensusdefinitioner av svårighetsgrad vid covid-19, nedanstående följer CDCs klassificering

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

**Asymtomatisk covid-19:** Verifierad akut infektion utan symtom.

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

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

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

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

## 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(159), övervikt(160), binjurebarkssvikt, kronisk lungsjukdom, rökning(161) och immunsuppression(162). 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-CoV-2 infekterar humana celler via ACE-2-receptorn med hjälp av serinproteaser och orsakar pyoptos, inflammatorisk nekrotisk celldöd, under sin replikation (163,164). I lungan infekteras framförallt de alveolära typ II-cellerna (pneumocyter). En hög virusmängd vid sjukhusinläggning (165,166) samt felreglerad inflammationsreaktion är associerat med utveckling av svår och kritisk sjukdomsbild (10). En felreglerad inflammation med kraftig proinflammation och omgivande celldöd uppstår när det antivirala interferonsvaret är otillräckligt eller fördröjt och misslyckas med att begränsa virusinfektionen. De svåraste fallen har ofta höga nivåer av IL-6, CRP, neutrofila granulocyter och laktatdehydrogenas (LD) i blodet. Det felreglerade interferonsvaret kan både orsakas av att viruskodande proteiner dämpar interferonstimulerande gener (ISG) och i sällsynta fall av autoantikroppar mot typ 1-interferon (167,168) (169–171). 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 (171). Utträde av vätska, hyaluronsyra och aktiverade immunceller till det interstitiella interalveolära rummet i lungvävnaden orsakar ett diffusionshinder för syrgasutbytet. Hos de svårast sjuka med utbredd mikrotrombotisering uppstår en svårbehandlad hypoxi till följd av diffus alveolär skada och mismatch mellan ventilation och perfusion, med samtidig förekomst av shuntning och ökad dead-space ventilation.

## Multisystemiskt inflammatoriskt syndrom

Covid-19 ger i de allra flesta fall en mild infektion med lindrigt förlopp hos barn och unga vuxna. I enstaka fall kan dock ett livshotande hyperinflammatoriskt tillstånd med organsvikt i multipla organ utvecklas i efterförloppet, ca 2-6 veckor efter den akuta infektionen. Detta tillstånd beskrevs först hos barn och kallas multisystemiskt inflammatoriskt syndrom eller Multi Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Det även beskrivits hos unga vuxna och kallas då Multi Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). Hyperinflammationen skiljer sig från den dysreglerade inflammation som ses vid akut covid-19 och antas vara kopplad till bred autoantikropsreaktivitet mot endotel och epitel (172). Den kliniska bilden vid MIS-C varierar men påminner om septisk chock och Kawasakis sjukdom. Typiska symtom vid MIS-C är hög feber >3 dygn, hudutslag, diarré, konjunktival rodnad samt myokardpåverkan med cirkulationssvikt. CDC har nyligen publicerat diagnostiska kriterier för MIS-A som till stor del påminner om de diagnostiska kriterierna för MIS-C. Förutom hög feber, påverkat allmäntillstånd, myokardpåverkan, hudutslag och koagulationspåverkan beskrivs vid MIS-A ofta avsaknad av radiologisk pneumonitbild såsom vid primär covid-19-infektion men detta ingår ej i de diagnostiska kriterierna (173). Behandling av hyperinflammationen består av IVIG, steroider och IL-1 hämmare. Vid misstanke om dessa tillstånd krävs snabb handläggning och den bör ske i samråd med läkare som har expertkunskap inom området, i första hand rekommenderas kontakt med barnreumatolog med erfarenhet av behandlingen.



### **Diagnostiska kriterier för MIS-C enligt WHO:**

Individ 0–19 år med feber  $\geq 3$  dagar

Och minst två av följande:

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

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

### **Diagnostiska kriterier för MIS-A enligt CDC:**

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

#### **Kliniska kriterier**

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

#### **A. Primära kliniska kriterier**

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

#### **B. Sekundära kliniska kriterier**

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

## Laboratoriemässiga kriterier

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

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

## Långvariga symtom vid covid-19

Det är oklart om individer som haft covid-19 har fler eller andra besvär än patienter som haft liknande sjukdomstillstånd av annan genes. Orsaker till långdragna besvär efter covid-19 är ännu okända. Långvariga symtom efter covid-19 benämns enligt Socialstyrelsen postcovid men är inte ett definierat tillstånd och innefattar flera olika slags symtom som varierar från väldigt lindriga kvarstående besvär till kraftiga symtom med påverkan på livskvalité som i vissa fall är ett resultat av en långvarig intensivvård. Expertgruppen föreslår att denna benämning inte ska användas som ett samlingsbegrepp för de långvariga symtom som kan förekomma eftersom de med stor sannolikhet inte har gemensam patogenes eller är specifika för covid-19 infektion. Efter svår eller kritisk sjukdom av olika genes är det välkänt att kvarstående besvär med kognitiv påverkan, dyspné, PTSD, sömnrubbingar och fysiska besvär ofta följer tiden efter sjukhusvård (174) och rehabiliteringsinsatser är viktiga för denna patientgrupp oavsett utlösande sjukdomstillstånd. Kvarstående lungfunktionspåverkan efter covid-19 är relaterad till den akuta sjukdomens svårighetsgrad (175). Det finns rapporter som visat att mild covid-19 infektion kan leda till långdragna symtom >2mån efter diagnos (172). De vanligaste långvariga symtomen är huvudsakligen relaterade till smak- och luktstörningar, enligt en svensk kohortstudie där sjukhuspersonal med och utan genomgången covid-19 följdes under 8 månader. Denna studie visade att besvärerna påverkade livskvaliteten och att andningsbesvär och trötthet förekom i något högre utsträckning hos de som genomgått mild covid-19 (176). Kvinnor är överrepresenterade vad gäller dessa följdeffekter (227). I en stor populationsbaserad kohortstudie från Danmark där 8983 personer med icke sjukhusvårdad akut covid-19 jämfördes med 80 894 matchade kontrollpatienter visades att risken för svåra post-covid komplikationer upp till 180 dagar efter akut diagnos var låg. Patienter med genomgången covid hade ökad förekomst av venös tromboembolism och symtomdiagnos dyspné samt hade en signifikant högre förskrivning av bronkdilaterare. Utifrån efterföljande läkemedelsförskrivning och diagnossättning sågs dock inte någon signifikant ökad förekomst av psykiatrisk sjukdom, kvarstående trötthet eller kognitiva besvär i gruppen som hade haft mild covid-19 (177). Socialstyrelsen har publicerat ett beslutsstöd för patienter med långvariga symtom efter covid-19 infektion (178,179).

## Radiologisk diagnostik

Rekommendationer för radiologisk undersökning vid covid-19 finns på hemsidan för *Svensk förening för Medicinsk Radiologi* (<https://www.sfmr.se/>) (180).

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

CT thorax visar ofta en typisk bild för covid-19, har ett högre positivt prediktivt värde än slätröntgen av lungorna och är därför att föredra. De typiska fynden tidigt i förloppet är bilaterala, perifera ground-glassförändringar med varierande utbredning och grad av konsolidering (181). CT-fynden har ett temporalt förlopp där graden av konsoliderade infiltrat ökar med symtomdurationen (181,182). När CT utförs väldigt tidigt under sjukdomsförloppet (<2 dagar) ses lungförändringar endast hos ca hälften av de undersökta (183). CT utförd vid tidpunkt för sjukhusinläggning har visats vara prognostisk då CT-fynden graderas enligt en standardiserad skala som mäter andelen drabbat

lungparenkym och graden av konsolidering. Patienter med stort parenkymengagemang har högre risk för längre vårdtid, inläggning på IVA och risk för att dö (184–186).

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

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

### Laboriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård

Covid-19-infektion kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar (187,188). Vid svårare sjukdom hos patient med bekräftad eller misstänkt covid-19 kan följande laborieparametrar vara av värde beroende på aktuella symtom:

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

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

Måttligt stegrade värden av D-dimer och Troponin T/I kan förekomma utan att det föreligger lungemboli respektive hjärtpåverkan.

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 (17,189). 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 (166). Kunskapen är än så länge otillräcklig för att ge specifika rekommendationer.

**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. Denna målsaturation gäller i frånvaro av pågående ischemi. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, högflödesgrimma (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 (190). HFNC rekommenderas framför NIV och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid ökande syrgasbehov. HFNC har vid hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt av icke-covid genes visats innebära lägre risk för intubation jämfört med non-invasiv ventilation och konventionell syrgasbehandling (191).

Patienter med syrgasbehandling skall regelbundet kontrolleras avseende sO<sub>2</sub> 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 O<sub>2</sub>-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 sO<sub>2</sub> 92–96 %. Lägre värden (sO<sub>2</sub> 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 (155). Bredspektrumantibiotika övervägs till svårt sjuka patienter om samtidig bakteriell infektion misstänks. Förstahandsvalet är i dessa fall Cefotaxim. Vid negativa odlingar kan ofta antibiotika sättas ut även vid höga CRP-nivåer. CRP stiger i många fall kraftigt vid covid-19 pneumonit och högt CRP är ensamt ingen indikation för antibiotika. På samma sätt som vid andra tillstånd finns ökad risk för nosokomiala infektioner vid långvarig IVA-vård. Risken för sekundära infektioner kan öka vid behandling med kortison och annan immunsuppressiv behandling.

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

### Antikoagulation

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism (156,157). Trombosprofylax, huvudsakligen med lågmolekylärt heparin, ger en mortalitetsreduktion vid allvarlig sjukdom (147)(192). Till dags dato föreligger inte ännu större randomiserade studier avseende optimal 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 (148)(193). I december 2020 avbröts antikoagulationsdelen i tre samverkande större randomiserade studier (REMAP-CAP, ACTIV-4 och ATTAC), med fulldos heparin i förtid pga utebliven effekt hos kritiskt sjuka covid-19 patienter. Samma tre samverkande RCT har nu i preprintformat meddelat preliminära resultat som visar att initialt given terapeutisk dos antikoagulation hos akut men icke kritiskt sjuka patienter minskar kommande behov av organsupport inklusive mekanisk ventilation (194). Däremot sågs ingen mortalitetsvinst eller tidsreduktion av mekanisk organsupport hos redan kritiskt sjuka patienter med organsupport (195). I en randomiserad studie från Brasilien (ACTION) randomiserades 311 patienter till terapeutisk behandling med Rivaraxoban eller enoxaparin och 304 patienter till profylaktisk behandling med enoxaparin. Terapeutisk dos förbättrade inte kliniska utfall men ökade blödningskomplikationer observerades hos 8% jämfört med 2% i profylaxdosgruppen (196). Ett flertal andra större randomiserade prospektiva studier pågår också kring dosering.

I väntan på tydliga granskade evidens ser lokala riktlinjer i princip likadana ut i hela Sverige. Vid sjukdom med mild/måttlig inflammation i luftvägar rekommenderas sedvanlig dos av trombosprofylax, i första hand i form lågmolekylärt heparin (LMWH) subcutant – t ex dalteparin 5000 IEx1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IEx1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex  $\text{trc} < 50 \times 10^9 / \text{L}$ ). Till patienter med hög inflammationsgrad, med riskfaktorer för trombos och för patienter under IVA-vård kan högre dos än normalt övervägas. Oftast väljs då en dos som motsvarar dubbel profylaxdos. Vid misstanke om eller verifierad trombos i lungkärnen väljs behandlingsdos).

Det är viktigt att beakta blödningsrisker – i en retrospektiv genomgång av 92 IVA-vårdade patienter på konstaterades hos 40% förekomst av tromboembolism, men även hos 21% förekomst av blödning som kopplades till högre dos av antikoagulation (197).

Vid pågående behandling med icke-vitamin-K-beroende orala antikoagulantia (DOAK/NOAK)-preparat kan patienter med mild/måttlig sjukdom kvarstå på denna eller byta till LMWH. Vid svårare sjukdom med ökad inflammation går man vanligtvis över till LMWH då randomiserade studier för trombosproylax hos kritiskt sjuka patienter enbart föreligger för heparinpreparat (198). Det föreligger inte heller någon konsensus kring ordination av ASA i nuläget men för patienter som redan står på lågdos ASA bedömer de flesta riktlinjer att det är rimligt att fortsätta med det. Inom ramen för RECOVERY-studien randomiserades 7351 patienter till tillägg av 150 mg ASA jämfört med 7541 patienter som erhöll enbart standardbehandling, vilket innefattade bl a steroider i 90 % och någon form av antikoagulationsbehandling i 94% av fallen. Ingen skillnad observerades i mortalitet eller progress till mekanisk ventilation. Däremot var medianvårdtiden förkortad med ett dygn och 1% ökning av patienter som skrevs ut levande efter 28 dagar. Tromboemboliska händelser och blödningskomplikationer ökade med enbart 0,6% i båda grupperna (199).

Det finns heller inte säker kunskap om optimal duration av trombosprofylax. I en studie följdes 4906 patienter, i medeltal 92 dagar, efter utskrivning efter inneliggande vård. 13% erhöll profylax efter utskrivning vilket reducerade risk för komposit outcome av tromboemboliska komplikationer och död med 46%, men duration av profylaxen angavs inte i artikeln (200). I avvaktan på starkare evidens har svenska riktlinjer rekommenderat 10-14 dagars behandling efter syrgasfrihet eller hemgång från sjukhus vid milda/måttliga symptom och ca 4 veckor vid svårare sjukdom (vanligtvis IVA/mechanisk ventilation). Förlängd trombosprofylax efter hemgång från sjukhus har givits i form av lågmolekylärt heparin eller orala antikoagulantia (vanligtvis rivaroxaban 10 mg x1 eller apixaban 2,5 mg x 2).

Riktlinjer finns på hemsida för Svenska sällskapet för trombos och hemostas (201). Dessa riktlinjer följer internationella guidelines (202) och uppdatering sker fortlöpande.

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

## Antiviral terapi

### Veklury (remdesivir)

Remdesivir är en nukleotidanalogue med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus (203) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (204).

Två större randomiserade studier av behandling med remdesivir vs placebo har publicerats. 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 (205). 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 (206). 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 (207) 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 (208), som tillsammans innefattande totalt 7600 patienter, sågs ingen skillnad i rapporterad 28-dagarsmortalitet (RR 0,91 [0,79–1,05]) (206).

Baserat på denna metaanalys avråder WHO från behandling med remdesivir hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 oaktad svårighetsgrad (209). 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) (210). 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 en fallrapport (211).

Remdesivir ges som intravenös infusion (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen). I Gilead-studien GS-US-5773 jämfördes behandlingens längd och 5 dagars behandling visade sig vara likvärdig med 10 dagars behandling hos patienter utan respiratorbehov men 10 dagars behandling bedömdes eventuellt vara av värde för patienter som försämras och läggs i respirator (205,211).

**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 ( $\leq 7$  dagar) där pågående signifikant virusreplikation kan förväntas förekomma. Särskilda överväganden bör göras vid immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma hos dessa individer. 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.

### Monoklonala antikroppar

Antivirala monoklonala antikroppar har i flera studier visats kunna förhindra sjukdomsutveckling. Bamlanivimab (LY-CoV555) i monoterapi eller i kombination med etesevimab (LY-CoV016) har i fas-2- studie (BLAZE-1) visat något snabbare virussänkande effekt och minskat antal besök på akutmottagning eller sjukhusinläggningar jämfört med placebo (212). 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 (213).

I den senare studien analyserades effekt även utifrån serostatus vid baseline. Trots kort symptomduration (median 3 dagar till tid för randomisering hos både sero-negativa 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 log<sub>10</sub> kopior/ml). Effekt (skillnad i virussänkning och sjukvårdsbesök) sågs enbart i den seronegativa gruppen. Nyligen publicerades casirivimab/imdevimab-delen av RECOVERY-studien i preprintformat där man såg effekt av den givna antikroppskombinationen (i en högre dos, 4g+4g) med lägre 28-dagarsmortalitet och sjukdomsprogression till behov av mekanisk ventilation hos patienter som var seronegativa vid baseline men inte vid jämförelse av alla patienter (dvs både de som var seronegativa och seropositiva vid baseline) (214). I en interimsanalys har sotrovimab visat 85% riskreduktion i sjukhusinläggningar jämfört med placebo men studien är än så länge bara publicerad som preprint (215).

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har sammanställt tillgängliga data för bamlanivimab/ etesevimab (216), casirivimab/imdevimab, sotrovimab och regdanvimab, för att harmoniera de nationella licensprocedurerna inom EU, 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. Man anger att behandling bör ges så snart som möjligt efter diagnos och inom 10 dagar efter symptomdebut (216) (217). Läkemedelsverket har beviljat beredskaplicens för bamlanivimab, etesevimab, casirivimab och imdevimab som hittills är de preparat som är tillgängliga i Sverige (218).

Preparaten ges som intravenösa engångsinfusioner (bamlanivimab 700 mg/ etesevimab 1400 mg, casirivimab 1200 mg/ imdevimab 1200 mg, sotrovimab 500 mg och regdanvimab 40mg/kg (maximalt 8000 mg)).

Effekten av denna grupp läkemedel är känslig för mutationer i spikegenomet. Samtliga antikroppar har bevarad effekt mot virusvariant "alfa" (B.1.1.7), som alltså kan behandlas även med bamlanivimab i monoterapi. Virusvarianterna "beta" (B.1.351) respektive "gamma" (P.1) uppvisar in vitro resistens mot bamlanivimab och casirivimab, medan effekten av etesevimab respektive imdevimab ser ut att vara till stor del bevarad (212,219,220). Varianten "delta" (B.1.617.2) uppvisar inte känslighet för bamlanivimab men för casirivimab, imdevimab och etesevimab (221).

Osäkerhet föreligger om samtidig behandling med remdesivir är indicerad vid behandling av immunosupprimerade individer men teoretiskt skulle det kunna vara tilltalande för att eventuellt minska risken för escapemutationer.

**Bedömning/rekommendation:** Behandling med monoklonala antikroppar kan övervägas (så tidigt som möjligt i sjukdomsförloppet) till seronegativa patienter med kort sjukdomsduration (max 10 d) och hög risk för svår sjukdom. Förekommande virusvarianter bör beaktas vid val av preparat. Efter individuella ställningstaganden kan behandling även övervägas både vid kortare eller längre tids duration för patienter med uttalad immunosuppression, klinisk försämring och tecken till långvarig kvarstående virusreplikation, speciellt till patienter behandlade med rituximab eller som har annan uttalad b-cellsdefekt. Risken för nosokomial spridning av resistent virusvarianter bör beaktas. Teoretiskt skulle samtidig behandling med remdesivir kunna minska mutationsrisk men vetenskapligt underlag saknas för sådan rekommendation.

### 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 (222). 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) (223). I den indiska öppna randomiserade PLACID-studien där ca tre fjärdedelar av inkluderade patienter hade mild sjukdom utan behov av syrgas vid inklusion sågs ingen skillnad i mortalitet eller progress till svår sjukdom dag 28 mellan konvalescentplasma (n=235) respektive kontroller (n=229) (224). 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) (222). 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 antikropptiter (16 %, n=80) jämfört med kontroller (31 %, n=80) (223). I en retrospektiv studie på 3802 sjukhusvårdade patienter med covid-19 i USA som behandlats med konvalescentplasma återfanns en signifikant association mellan antikroppsnivåer i plasman och mortalitet: 22,3% (115 av 515) hos de som fått hög-titer-plasma, 27,4% (549 av 2006) medel-titer och 29,6 (166 av 561) låg-titer (224). Det finns ännu inga publicerade studier på immunosupprimerade patienter, där konvalescentplasma har använts i speciella fall vid klinisk försämring och långvarigt kvarstående höga virustal (201-203). I en fallserie av 17 patienter med rituximabterapi och efterföljande b-cellsdefekt sågs god effekt av konvalescentplasma (225). Drygt 10 % av patienter som varit livshotande sjuka i covid-19 har autoantikroppar mot typ-1-interferon (150) och sådana patienter bör exkluderas från att donera plasma i detta syfte eftersom det teoretiskt skulle kunna försämrade förloppet. Även andra autoantikroppar som förekommer vid svår covid-19 kan utgöra ett potentiellt problem vid användandet av konvalescentplasma.

**Bedömning/rekommendation:** Randomiserade kontrollerade studier ger ej stöd för behandling med konvalescentplasma om det inte ges väldigt tidigt i förloppet. Användning utanför kliniska studier rekommenderas inte.



## Beta-interferon kombinationer

I en öppen randomiserad fas-2-prövning på patienter med förhållandevis lindrig covid-19 påvisades signifikant kortare tid till negativ SARS-CoV-2 PCR i nasofarynx hos patienter som behandlades med en kombination av interferon beta-1b, lopinavir/ritonavir och ribavirin (n=86) jämfört med kontroller (n=41). Behandling påbörjades tidigt, i median 5 dagar från symtomdebut (226). Patienter med svår covid-19 har visats ha kraftigt försämrade interferonrespons med nedreglering av interferon-stimulerade gener (167) vilket indikerar att interferonbehandlingen kan vara avgörande för den påvisade effekten, något som också stöds av subgrupps-analys (226). Mindre observationsstudier har dock även visat att aktiverat interferonuttryck under sen sjukdomsfas kan vara associerat med utveckling av svår sjukdom (227). 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 (228–230). 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 (231). I Solidarity-studien sågs ingen positiv effekt på dödlighet hos patienter som randomiserats till interferon beta-1a jämfört med kontroller (n=4 100) (207). Studier pågår också med interferon givet som inhalation (232) och för nasalt bruk (233).

**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 (234) och klorokinfosfat uppges också ha gynnsam effekt i fallserier vars evidensvärde är lågt (234,235). Flera mindre studier har ingivit misstanke om ökad risk för allvarliga hjärtbiverkningar och försämrade överlevnad hos patienter med covid-19 som behandlats med klorokin (236,237). 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 (238).

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 (239).

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

## Ivermectin

Tillgängliga data ger inte stöd för behandling av covid-19 med ivermectin. Flera mindre icke-kontrollerade studier har gjorts men inga välgjorda större placebokontrollerade studier ger stöd för ivermectinbehandling. Den hittills största peer-reviewgranskade randomiserade dubbelblindade studien visade ingen skillnad i symptomduration vid mild covid-19 (240). EMA, FDA, NIH och WHO avråder samtliga från behandling.

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

## Andra antiviraler

Flera svenska kliniker (maj 2021) deltar i en internationell studie av den perorala antivirala nukleosidanalogen molnupiravir (MK-4482). Den del av studien som inkluderade patienter med sjukhuskrävande covid-19 (MOVE-IN) avbröts före planerad övergång till fas-3 studie pga utebliven effekt. Fas2/3 prövningen av läkemedlet fortsätter hos icke sjukhusvårdade patienter (MOVE-OUT) som haft symptom max fem dagar och som har riskfaktorer för svår sjukdom. Preliminära data har visat att molnupiravir effektivt hämmar SARS-CoV-2-replikationen jämfört med placebo (241).

Camostat mesilate är ett välbeprövat läkemedel som används i Japan mot pankreatit och reflux. In vitro data har visat att läkemedlet effektivt hämmar effekten av det serinproteas (TMPRSS2) som möjliggör att SARS-CoV-2 kan infektera humana celler. En randomiserad placebokontrollerad dubbelblind behandlingsstudie av sjukhusvårdade Covid-19 patienter i Danmark och Sverige visade dock att Camostat Mesilate inte förkortade vårdtiden eller tiden till klinisk förbättring vid 5 dagars behandling (242). Studier som undersöker läkemedlets effekt i tidig sjukdomsfas pågår.

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

## Immunmodulerande behandling

Svår covid-19 är kopplad till kraftig inflammation. Hos svårt sjuka patienter har det diskuterats om behandling som dämpar dysreglerad inflammation kan vara indicerad, fr.a. med kortikosteroider, IL-6-receptorhämmare, IL-1-blockerare, och högdos intravenöst immunglobulin (IVIG).

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

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

## Steroider

Vid viruspneumoniter (MERS/SARS/H1N1) har behandling med steroider associerats med sämre utfall (243,244). 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-CoV-2 saknas i dagsläget (245–249).

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 (250). Därutöver ger en metaanalys av sju randomiserade kliniska prövningar ytterligare stöd för positiva effekter av steroidbehandling vid covid-19 (250,251). 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 <7dagar 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 försämrade överlevnad och ökat respiratorbehov vid CRP<100 mg/L (252).

### **Inhalationssteroider**

Två randomiserade studier på tidig behandling med budesonid-inhalationer har presenterats varav en är publicerad (253). I denna öppna studie (STOIC) på 167 patienter med mild covid-19 sågs signifikant färre akuta kontakter med sjukvård hos patienter som randomiserats till budesonid jämfört med kontrollarmen (3 vs 15%) och 7 vs 8 dagar till självrapporterad symtomfrihet. I den öppna, randomiserade PRINCIPLE-studien har hittills endast interimresultat rapporterats (254) på 751 patienter som behandlats med budesonid-inhalation (800 µg x2 i 14 dagar) och 1028 kontroller. Patienterna hade mild sjukdom, var >65 år eller >50 år med minst en riskfaktor för svår sjukdom. Tid till självrapporterad symtomfrihet var tre dagar kortare i budesonid-armen och andelen som behövde sjukhusvård 8,6% i behandlingsarmen mot 10,3% hos kontroller (ej signifikant).

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. Expertgruppen anser att evidensläget ännu är otillräckligt för att rekommendera inhalationssteroider till patienter med mild covid-19 inom öppenvården.

### **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-blindade, placebokontrollerade ACTT-2-studien (255). Patienterna (n=1033) randomiserades till antingen baricitinib 4 mg p.o. eller placebo i kombination med remdesivir och mediantiden till klinisk förbättring var statistiskt signifikant kortare i baricitinib-armen, dock endast marginellt: 7 jämfört med 8 dagar i placebo-armen, p=0,03. Effekten var störst hos patienter med 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, har publicerats som preprint (COV-BARRIER-studien) (256) (257). I denna studie randomiserades 1525 sjukhusvårdade patienter med covid-19 till baricitinib 4 mg x 1 (n=764) eller placebo (n=761) i upp till 14 dagar, 79% av studiedeltagarna fick samtidigt kortikosteroidbehandling. Primary endpoint som var progress till HFNC, respirator eller död dag 28 uppnåddes inte medan en signifikant skillnad i 28-dagars-mortalitet sågs mellan armarna (8,1% för baricitinib vs 13,1% för placebo, HR 0,57 [CI95 0,41–0,78], p=0.0002). Minskad mortalitet sågs i alla subgrupper men var störst hos patienter med HFNC eller non-invasiv ventilation vid baseline. Ingen skillnad i biverkningsfrekvens sågs mellan armarna. Till skillnad från vid behandling med IL6-hämmare påverkas inte CRP-nivåerna av JAK-hämmare.

**Bedömning/rekommendation:** Resultaten i COV-BARRIER-studien är lovande men ännu inte referee-granskade. Expertgruppens bedömning är att om resultaten från studien står sig efter granskning kan baricitinib övervägas som ett alternativ till IL6-receptorblockerare i tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring tidigt i sjukdomsförloppet.

## Interleukinhämmare

### *IL-6 receptor antagonister*

För närvarande finns resultat från sex randomiserade kliniska prövningar av IL-6 receptorblockeraren tocilizumab publicerade (258–263)(264,265). 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 (266,267). 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 %) (263). 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 totalizumab, 22 % för sarilumab och 36 % för kontroller. Majoriteten (93 %) av patienterna behandlades också med kortikosteroid. I den brittiska RECOVERY-studien (ref) 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. Kontraindikationer är bakteriell infektion, immunsuppression inklusive neutropeni, graviditet, trombocytopeni <50, och ALAT/ASAT >5ggr över referensnivå. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-blockad och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

### *IL-1 blockad*

Kohortstudier har visat förbättrat kliniskt utfall hos patienter som fått IL-1 hämmare (anakinra) vid svår covid (268,269), men endast en peer-review granskad prospektiv studie som utvärderar IL-1 hämning finns publicerad. Detta var en randomiserad öppen jämförelse mellan 5 dagar IL-1 blockad och standardbehandling hos sjukhusvårdade patienter i Frankrike med mild till måttlig sjukdom. Studien fick avbrytas efter interimanalys av 102 patienter då behandlingen inte visade effekt. Studiens inklusionskriterier var sjukhusvårdade patienter med lågt syrgasbehov och CRP>25 (270). Preliminära data från en biomarkörstyrd placebokontrollerad behandlingsstudie med IL-1 hämmare vid sjukhusvårdad covid-19 visar positiva resultat avseende klinisk effekt (271). Denna studie är dock ännu inte peer-review granskad och biomarkören som använts (SU-PAR) saknar oberoende validering vid covid-19 och ingår ej i klinisk rutinanalyser.

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

**Bedömning/rekommendation:** Tocilizumab har visat en liten men statistiskt signifikant minskning av mortalitet och behov av organstödande behandling och bör övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring tidigt i sjukdomsförloppet. Kontraindikationer för tocilizumab skall beaktas. Behandling med IL-1 hämmare (Anakinra) utanför studier rekommenderas inte vid akut covid-19 hos vuxna.

## Övrig behandling

### Vitaminer och spårämnen

Patienter med allvarlig covid-19-sjukdom har haft påvisade låga nivåer av vitamin C och vitamin D (272). Vitamin D-brist var även korrelerat till sjukdomsgrad i en retrospektiv studie av 186 covid-19-fall i Belgien (272). Även i en stor brittisk studie där D-vitaminhalter analyserades sågs en ökad risk för insjuknande och dödlighet i covid-19, men när man justerade för andra faktorer, såsom etnicitet, ålder och övervikt, försvann sambandet (273,274). En randomiserad placebokontrollerad studie i Brasilien har utvärderat högdos D-vitaminbehandling (200 000 IE) som singelbehandling vid måttlig till svår sjukhusvårdad covid-19. Studien som var relativt liten (240 patienter) visade att D-vitaminbehandling inte påverkade vårdtiden eller sjukdomens svårighetsgrad (275).

I en meta-analys från 2017 visades att profylaktisk behandling med D-vitamin förebygger luftvägsinfektioner av olika etiologier (276). 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 (277,278). 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 (279–281). Det har även förekommit spekulation om andra vitaminer och spårämnen som zink och selen har en roll i sjukdomen och terapi (282). I en randomiserad studie erhöll 214 öppenvårdspatienter vitamin C, zink, båda preparaten eller standardbehandling. Studien avbröts i förtid och visade ingen effekt på duration av symptom (283).

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

### Läkemedel vid hypertoni och hjärtsvikt

Flera rapporter finns publicerade som anger minskad sjukhusmortalitet hos patienter som sedan tidigare stått på behandling med statiner. I en retrospektiv studie av 1296 sjukhusvårdade patienter var behandling med statiner sedan tidigare associerat med lägre mortalitet (OR 0,47, 95% CI 0.36–0.62) (284). Hypertoni och hjärtsviktsbehandling bör hanteras som vid andra akuta infektioner. I en studie randomiserades 659 sjukhusvårdade patienter med ACE-hämmare eller AT2-blockerare till att fortsätta eller avbryta antihypertensiv behandling. Ingen skillnad i mortalitet, kardiovaskulära händelser eller respiratoriskt svikt förelåg (285). Pågående RAAS-blockad bör fortsätta men dosreduceras eller tillfälligt sättas ut vid hypotoni, hyperkalemi eller njursvikt (286).

## **Nutrition**

Flertalet patienter med allvarlig covid-19 inkommer sent i sjukdomsförloppet efter en period med uttalade symtom vilket resulterat i bristande vätske- och näringsintag. Tydliga vätskebalans- och nutritionsmål är viktiga även för patienter som inte vårdas inom intensivvård. Med hänsyn taget till individuell variation ligger dygnsbehovet omkring 25–30 kcal/kg/dygn (287).

## **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 (288,289). 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 (290,291). Andningshjälpmiddel som PEP-flöjt/System-22 är användbara, framförallt efter det mest akuta skedet.

## **Covid-19 hos särskilda patientgrupper**

### **Barn**

Utifrån de epidemiologiska data som finns tillgängliga framgår att barn drabbas av Covid-19 i betydligt mindre utsträckning än vuxna (292). Majoriteten av barn och ungdomar som drabbas av Covid-19 får milda till måttliga symtom (293,294). Anledningen till att barn i mindre utsträckning drabbas av den svåraste formen av Covid-19 tycks bland annat ha sin grund i det immunologiska svaret (172). I Sverige har ca 70 barnpatienter vårdats på intensivvårdsavdelning och totalt 13 barn som testats positiva för SARS-CoV-2 har avlidit (dock utan att samband säkerställts) till och med 2 maj 2021 (295).

Inom barnsjukvården har tre typer av kliniska manifestationer observerats;

1. Akut covid-19-infektion
2. Multiinflammatoriskt syndrom hos barn (MIS-C)
3. Långvariga symtom efter covid-19

### **Akut Covid-19-infektion hos barn**

Majoriteten av barnpatienter sjukhusvårdade med akut covid-19 har milda till måttliga symtom såsom feber, hosta, buksmärtor, kräkningar och diarré, huvudvärk och muskelvärk. Enstaka fall har en allvarligare sjukdomsbild med hög feber och andningspåverkan med stigande syrgasbehov som kliniska tecken. I kombination med förhöjt CRP, lymfocytopeni, förhöjt D-dimer samt LD är det tecken på potentiellt allvarlig infektion. Trombosprofylax med lågmolekylärt heparin och steroider bör ges även till barnpatienter med tecken på allvarlig Covid-19 infektion (296).

## MIS-C

Hyperinflammation efter genomgången covid-19 är ovanligt men allvarligt och beskrivs ovan.

Det saknas randomiserade studier av behandlingsalternativ vid MIS-C men ett flertal fallserier har rapporterat bra effekt och minskad mortalitet med en snabbt insatt behandling. Svenska riktlinjer för behandling har tagits fram av Svensk Barnreumatologisk förening i samarbete med barnkardiologer och Svensk Barninfektionsförening. Behandlingen består av steroider, immunglobulin, IL-1 hämmare och vätska i kombination med ASA och lågmolekylärt heparin. För provtagning vid misstanke om MIS-C och detaljerad information om diagnostiska kriterier och behandling se Svensk Barnreumatologisk förenings hemsida (297).

## Långvariga symtom efter covid-19

Från många länder har det kommit rapporter om barn och ungdomar som efter en ofta mycket mild primärinfektion insjuknat i ett tillstånd med uttalad trötthet och symtom som huvudvärk, illamående, halsont, buksmärter, bröstsmärter, andfåddhet, hjärtklappning, paradoxal pulsstegring, yrsel och koncentrationssvårigheter. Symtomen försämras ofta av mycket måttlig ansträngning och skall ha varat >2 månader för att misstänkas vara sk långvariga symtom efter covidinfektion. Diagnostiska kriterier saknas och serologiska tecken till genomgången Covid-19 infektion saknas hos en betydande andel, vilket inger viss tveksamhet till ett säkert orsakssamband till covidinfektionen .

Omhändertagandet kräver dock ett multiprofessionellt team för att stödja vardagliga rutiner, skolnärvaro och gradvis ökning av aktivitetsnivå. Hos flertalet har symtomen över tid minskat och för en del hel upphört. Utifrån erfarenhet från Astrid Lindgrens Barnsjukhus i Solna, där drygt 100 patienter bedömts, har specifik organskada inte påvisats och endast enstaka fall av postural ortostatiskt takykardi syndrom (POTS) upptäckts. Specifik behandling saknas (298,299).

## Graviditet

Under det senaste året har kunskapen om covid-19 hos gravida kvinnor och påverkan på deras barn ökat snabbt.

Den bild som framträder på nuvarande kunskapsnivå visar att risken att bli infekterad verkar vara densamma för gravida och icke gravida. Den största andelen gravida kvinnor (50-80 %) får inga symtom eller bara lindrig sjukdom. Symtomen i stort sett är samma som hos icke gravida men bl a feber och muskelvärk anges förekomma mer sällan hos gravida. Inga data talar för att covid-19 påverkar tidig graviditet/fosterutveckling men fler studier behövs liksom långtidsuppföljning.

Merparten av gravida kvinnor med covid -19 med lätta/medelsvåra symtom får sällan infektionsrelaterade problem och kan följas och föda enligt vanliga obstetriska riktlinjer.

SARS-CoV-2 infektion kan orsaka svår sjukdom hos den gravida kvinnan under andra hälften av graviditeten och postpartum.

Det är viktigt att kritiskt sjuka gravida med sviktande vitalfunktioner snabbt tas om hand på ett adekvat sätt - ytterst avancerad intensivvård kan krävas. Det kan bli aktuellt att förlösa kvinnan i förtid på maternell indikation, eller vid kritisk sjukdom där positionering i bukläge är nödvändigt.

Störst risk för svår sjukdom föreligger hos kvinnor med underliggande riskfaktorer: BMI >30, ålder >35 år, kronisk hjärt-kärlsjukdom, diabetes I och II, kronisk lungsjukdom, lever- eller njursvikt samt tillstånd som innebär påverkan på immunförsvaret pga sjukdom eller behandling.

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

De vaccin som är godkända i Sverige kan ges före, under och efter graviditet  
Kortikosteroider vid covid-19 sjukdom kan ges till gravida och ammande (300–302).

Analys av data från det svenska graviditetsregistret och neonatalregistret – SNQ har visat att risken för prematur förlossning ökar hos gravida med positiv test för SARS-CoV-2. Kombination med andra riskfaktorer som högt BMI, hög ålder, kardiovaskulär sjukdom och diabetes bidrar. Orsaken till den ökade risken för prematuritet är sannolikt komplex och behöver analyseras mer. Både spontana prematurförlossningar och iatrogen orsakade förlossningar ses. De senare både p.g.a. maternella faktorer som svår covid-19-sjukdom men även p.g.a. hotande fetal påverkan. För barnet finns en tydligt ökad risk för inläggning på neonatalavdelning och för neonatala andningsstörningar. Huvudsakligen är riskökningen kopplad till prematuritet. Data stöder inte att barnen skulle vara sjuka av infektion med SARS-CoV-2 i sig (303).

Kunskapsläget kring covid-19-infektion vid graviditet förändras i snabb takt och aktuell information kan erhållas från kunskapsdatabasen INFPREG ([infpreg.se](http://infpreg.se)) som innehåller kontinuerligt uppdaterad information (304).



## Uppföljning av patienter med covid-19

Följdeflekterna 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 (305) 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 (306,307) av lungor. Detta har även beskrivits vid covid-19 (182) och bör beaktas vid uppföljning av covid-19 patienter. Även långvarig kognitiv påverkan har beskrivits efter sars (308) samt vid covid-19 (309).

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

Det bör ske en nivåstrukturerad av rehabiliteringsinsatser beroende på personens behov av rehabilitering och hjälpmedel. För att stärka kompetensen och styra rehabiliteringsinsatserna bör konsultation alternativt bedömning av specialist i rehabiliteringsmedicin ske när detta är lämpligt. Om högspecialiserade behov föreligger bör vården ges vid rehabiliteringsmedicinsk enhet. Arbetslivsinriktade rehabiliteringsinsatser bör övervägas så tidigt som möjligt.

Åtgärder av fysioterapeut och arbetsterapeut bör finnas med både under den akuta fasen och återhämtningsfasen. Med olika andningsövningar under sex veckor har man sett en förbättring av lungfunktionen, fysiska gångförmågan, ökad livskvalitet och minskad ångest (310). Det kan finnas behov av uppföljning eller remittering för vidare rehabilitering till annan vårdnivå även för andra än de svårast sjuka covid-patienterna. Särskilda rehabiliteringsmedicinska specialistinsatser kan behövas vid komplexa och långdragna resttillstånd. Kunskapsstöd för rehabilitering i slutenvård respektive i primärvård finns på Socialstyrelsens webbsida (311–314).

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 tills vidare utgå från en samlad klinisk bedömning.

### Patient med mild covid-19 (sjukhusvårdad)

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

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

### **Patient med måttlig covid-19 (sjukhusvårdad)**

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation.

Uppföljning via exempelvis telefonkontakt inom 2 veckor. I samband med detta ställningstagande till ytterligare uppföljning och eventuell utredning. Vårdnivå enligt lokala riktlinjer 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 arbetslivsriktade 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 (315).

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

## Rekommendationer för handläggning på olika vårdnivåer

### Sammanfattning

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

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

**Covid-19 inom hemsjukvård/Särskilt boende:** Särskild uppmärksamhet avseende tidig diagnos bör ges till riskgrupper exempelvis äldre, multisjuka samt vårdtagare 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 smittskyddsmyndighet (316). Inom vård och omsorg behöver vårdgivaren säkerställa att personalen är välutbildad om smittvägar för covid-19 och har möjlighet att använda arbetssätt som förhindrar smittspridning.

Under pågående hög samhällsspridning 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 (317).

## Personer med misstänkt covid-19 i hemmet

### Klinisk bedömning och Handläggning

Vid lindrig sjukdomsbild rekommenderas i första hand egenvård i hemmet.

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

### Mikrobiologisk diagnostik

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

**Förhållningssätt för att undvika smittspridning:** 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 smittskyddsmyndighet.

## 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 nyttillkommen vilo/ansträngningsdyspné
- SaO<sub>2</sub><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 som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. 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.

## **Trombosprofylax**

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

### **Vårdhygieniskt förhållningssätt:**

Att hålla fysiskt avstånd mellan personer redan innan misstanke om covid-19 har uppstått är en viktig generell förebyggande åtgärd inom primärvård som ofta kräver omorganisering av mottagningsarbetet. Distanshandläggning kan användas på grupper av patienter som inte har misstänkt covid-19 om detta är en utprövad metod för handläggning. Det är viktigt att generellt säkerställa korta väntetider i samma rum där flera personer vistas, även när avstånd kan hållas. Det åligger också vårdgivaren att säkerställa att vårdlokalerna uppfyller funktionskrav som ställs på vårdlokaler inklusive krav på prestanda och kontroll minst var tredje år av ventilationen i lokalerna så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning (318). Ett säkrare arbetssätt ska åstadkommas med tidig sortering av patienter så att man direkt vid ankomst kan skilja flöden av misstänkt smittsamma från inte misstänkt smittsamma. Använd redan etablerade principer för att inom primärvården identifiera och bedöma allvarliga infektion vid covid-19 (81). Basala hygienrutiner ska följas vid all kontakt med alla patienter. Vid misstanke om covid-19 kan det behövas ytterligare skyddsåtgärder enligt tabell 1. Kontinuerlig användning av munskydd (eller i andra hand visir) av vårdpersonal bör användas som ytterligare komplement när de grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (89). 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 (319). 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 smittskyddsmyndighet (316).

## **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 (320,321). Socialstyrelsen har utfärdat rekommendationer för arbetssätt i kommunal hälso- och sjukvård (322).

### **Mikrobiologisk diagnostik**

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

## **Trombosprofylax**

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

## **Antibiotikabehandling**

Det är ovanligt med samtidiga bakteriella infektioner vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotika sällan är indicerat initialt (155).

## **Steroider**

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

## **Vårdhygieniskt förhållningssätt**

Folkhälsomyndigheten har utgivit rekommendationer för att förebygga smittspridning på äldreboenden som inkluderar att förebygga smitta från personal till vårdtagare (89) och att använda laborietestning för att tidigt upptäcka smitta (323). Den sannolikt enskilt viktigaste åtgärden är att personal ska stanna hemma och inte arbeta vid symptom på covid-19. Andra skyddsåtgärder för att hindra smitta från vårdtagare till personal följer samma principer som inom annan vårdverksamhet (tabell 1). Det åligger vårdgivaren att säkerställa att vårdlokalerna uppfyller de funktionskrav som ställs på vårdlokaler inklusive krav på prestanda och kontroll minst var tredje år av ventilationen i lokalerna så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning (318). Arbetsmiljöverket förordar andningsskydd och visir vid arbete i någon annans hem inklusive SÄBO och LSS-boenden vid vård av personer med misstänkt eller konstaterad covid-19 med motivet att ventilationen kan vara otillräcklig (96).

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds-enhet (317).

Kontinuerlig användning av munskydd eller visir på vårdpersonal kan användas som ytterligare komplement när de grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (89).

## **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
- SaO<sub>2</sub><94 %\* vid luftandning
- Andra sviktande organsystem, exempelvis cirkulatorisk svikt eller akut sviktande njurfunktion

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

### **Ställningstagande till vård på intermediärvårds/intensivvårdsavdelning**

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

Vid försämring under pågående slutenvård och om saturationsmål inte uppnås med den mest avancerade formen av syrgasbehandling som enligt lokala rutiner används på vårdavdelning, exempelvis högflödessyrgasbehandling med FIO<sub>2</sub> ≥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 som komplement till påvisning av SARS-CoV-2 RNA. Diagnostik bör finnas tillgänglig dygnet runt och korta svarstider bör eftersträvas. Prov från övre luftvägar enligt lokal provtagningsanvisning rekommenderas i första hand. Om initialt test är negativt, men det finns en tydlig klinisk misstanke, bör nytt prov från nedre luftvägar (till exempel sputum) analyseras. Om patienten söker sent i förloppet (>7 dagar från symtomdebut) kan antikroppsanalys (IgG) övervägas. Upprepad provtagning med PCR från övre luftvägar rekommenderas inte efter att covid-19 har bekräftats.

### **Övrig laboratoriediagnostik**

Enligt lokala riktlinjer/differentialdiagnostiska behov.

### **Radiologisk diagnostik**

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

### **Trombosprofylax**

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

### **Antibiotikabehandling**

Det är ovanligt med samtidiga bakteriella infektioner vid covid-19 tidigt i förloppet varför antibiotika sällan är indicerat initialt (150).

## **Antiviral behandling**

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

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

## **Steroider**

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

## **Annan immunmodulation**

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

## **Vårdhygieniskt förhållningssätt**

Fysiskt avstånd mellan personer i samma vårdlokal och ett arbets sätt med sortering av patienter efter misstänkt smittsamhet är fortsatt viktiga förbyggande patient- och personalsäkerhetsåtgärder inom akutsjukvård under senare delen av covid-19 pandemin. Avståndsprincipen gäller mellan olika patienter, personal-patient och personal-personal. Samma principer ska användas inom ambulanssjukvården inklusive ambulansflyget enligt regionala rutiner och nationella riktlinjer (323). Flöden av misstänkt smittsamma och ej misstänkt smittsamma patienter bör som en grundregel skiljas redan vid ankomsten till en akutmottagning. Socialstyrelsen utgav i början av pandemin i samarbete med Kunskapscentrum Katastrofmedicin, Karolinska Institutet stöd för att arbeta med triage för att skilja patienter med misstänkt covid-19 från övriga patienter (319). Screening med snabba test för SARS-CoV-2, till exempel antigenester, kan användas för sällning av patienter som söker vård av annan orsak än covid-19 i akuta flöden av patienter för att snabbare identifiera oväntade fall av smitta (137). Misstänkt smittade patienter handläggs på eget rum. När det är möjligt planeras inläggning direkt till mottagande enhet utan att i onödan passera annan mottagning eller vårdavdelning. Principen att hålla fysiskt avstånd gäller även annan sjukhusvård och bidrar till personalskydd mot smitta. Hygienrutiner och personlig skyddsutrustning beskrivs i vårdprogrammets tabell 1 samt i regionalt framtagna rutiner. I vårdmiljöer där många patienter med akut sjukdom handläggs är det relativt vanligare att aerosolbildande procedurer behöver genomföras och ökad smittrisk för personal bör då beaktas, särskilt om många patienter befinner sig i tidig fas (0–7 dagar) efter symtomdebuten. Det åligger vårdgivaren att säkerställa att vårdlokalerna uppfyller de funktionskrav som ställs på vårdlokaler inklusive krav på prestanda och kontroll minst var tredje år av ventilationen i lokalerna så att detta bidrar till att minska risken för smittspridning (318).

Smittspårning ska utföras enligt instruktioner från regional smittskydds enhet (316).

Kontinuerlig användning av munskydd eller visir på vårdpersonal bör användas som ytterligare komplement när de grundläggande åtgärderna mot smittspridning finns på plats (89).



Arbetsätt och skyddsutrustning	Prata med patient <15 min på avstånd >1-2 m	Vårdåtgärd närmare än 1-2 m 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 eller 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 ✗
Andningsskydd FFP2/FFP3	NEJ ✗	JA ✓**	JA ✓**	JA ✓	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.

\*\* Andningsskydd kan av praktiska vårdlogistiska och/eller försiktighetsskäl ersätta kirurgiskt munskydd på avdelningar med mycket vård ansikte mot ansikte, aerosolbildande procedurer eller långa expositionstider för nyinsjuknade patienter med covid-19.

## Tack

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

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

Svenska läkaresällskapet har bistått med utskick av remissversion.

Socialstyrelsen har bistått med synpunkter på dokumentets struktur och omfattning.

Copyright 2021 Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi. Dokumentet kan användas om källhänvisning görs.

Mediahuset i Göteborg har redigerat dokumentet.

## Referenser

1. Chu H, Chan JF-W, Yuen TT-T, Shuai H, Yuan S, Wang Y, et al. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study. *Lancet Microbe*. 2020 May;1(1):e14–23.
2. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020 Jul 3;369(6499):50–4.
3. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):590–2.
4. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):536–44.
5. Tracking SARS-CoV-2 variants [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants>
6. Threat Assessment Brief: Implications for the EU/EEA on the spread of the SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variant of concern [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/threat-assessment-emergence-and-impact-sars-cov-2-delta-variant>
7. Helgenomsekvensering av svenska SARS-CoV-2 som orsakar covid-19, del 5 [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/h/helgenomsekvensering-av-svenska-sars-cov-2-som-orsakar-covid-19-del-5/>
8. Li Q, Wu J, Nie J, Zhang L, Hao H, Liu S, et al. The Impact of Mutations in SARS-CoV-2 Spike on Viral Infectivity and Antigenicity. *Cell*. 2020 Sep 3;182(5):1284–94.e9.
9. Greaney AJ, Starr TN, Gilchuk P, Zost SJ, Binshtein E, Loes AN, et al. Complete Mapping of Mutations to the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain that Escape Antibody Recognition. *Cell Host Microbe*. 2021 Jan 13;29(1):44–57.e9.
10. Rapid risk assessment: Assessing SARS-CoV-2 circulation, variants of concern, non-pharmaceutical interventions and vaccine rollout in the EU/EEA, 15th update [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-sars-cov-2-circulation-variants-concern>
11. Chia PY, Ong SWX, Chiew CJ, Ang LW, Chavatte J-M, Mak T-M, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *medRxiv*. 2021 Jul 31;2021.07.28.21261295.
12. Edara V-V, Lai L, Sahoo MK, Floyd K, Sibai M, Solis D, et al. Infection and vaccine-induced neutralizing antibody responses to the SARS-CoV-2 B.1.617.1 variant. *bioRxiv* [Internet]. 2021 May 10; Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.05.09.443299>
13. CDC. Delta Variant: What We Know About the Science [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/delta-variant.html>
14. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Aug 12;385(7):585–94.

15. CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/sars-cov-2-transmission.html>
16. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>
17. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 2020 Apr 21;369:m1443.
18. Morawska L. Droplet fate in indoor environments, or can we prevent the spread of infection? [Internet]. Vol. 16, *Indoor Air*. 2006. p. 335–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0668.2006.00432.x>
19. Gralton J, Tovey E, McLaws M-L, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *J Infect*. 2011 Jan;62(1):1–13.
20. Xie X, Li Y, Chwang ATY, Ho PL, Seto WH. How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. *Indoor Air*. 2007 Jun;17(3):211–25.
21. Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020 Jun 27;395(10242):1973–87.
22. Ma J, Qi X, Chen H, Li X, Zhang Z, Wang H, et al. COVID-19 patients in earlier stages exhaled millions of SARS-CoV-2 per hour. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1283>
23. Hamner L, Dubbel P, Capron I, Ross A, Jordan A, Lee J, et al. High SARS-CoV-2 Attack Rate Following Exposure at a Choir Practice — Skagit County, Washington, March 2020 [Internet]. Vol. 69, *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. p. 606–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6919e6>
24. Li Y, Qian H, Hang J, Chen X, Cheng P, Ling H, et al. Probable airborne transmission of SARS-CoV-2 in a poorly ventilated restaurant [Internet]. Vol. 196, *Building and Environment*. 2021. p. 107788. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.buildenv.2021.107788>
25. Shen Y, Li C, Dong H, Wang Z, Martinez L, Sun Z, et al. Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China. *JAMA Intern Med*. 2020 Dec 1;180(12):1665–71.
26. Katelaris AL, Wells J, Clark P, Norton S, Rockett R, Arnott A, et al. Epidemiologic Evidence for Airborne Transmission of SARS-CoV-2 during Church Singing, Australia, 2020. *Emerg Infect Dis*. 2021 Jun;27(6):1677–80.
27. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020 Jun;582(7813):557–60.
28. Zhou J, Otter JA, Price JR, Cimpeanu C, Garcia DM, Kinross J, et al. Investigating SARS-CoV-2 surface and air contamination in an acute healthcare setting during the peak of the COVID-19 pandemic in London [Internet]. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa905>
29. Lednicky JA, Lauzardo M, Fan ZH, Jutla A, Tilly TB, Gangwar M, et al. Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with COVID-19 patients. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov;100:476–82.
30. Santarpia JL, Rivera DN, Herrera VL, Morwitzer MJ, Creager HM, Santarpia GW, et al. Aerosol and surface contamination of SARS-CoV-2 observed in quarantine and isolation care. *Sci Rep*. 2020 Jul 29;10(1):12732.
31. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)

From a Symptomatic Patient. JAMA. 2020 Apr 28;323(16):1610–2.

32. 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 [Internet]. Vol. 48, American Journal of Infection Control. 2020. p. 910–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajic.2020.05.003>
33. Guo Z-D, Wang Z-Y, Zhang S-F, Li X, Li L, Li C, et al. Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. Emerg Infect Dis. 2020 Jul;26(7):1583–91.
34. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
35. Sia SF, Yan L-M, Chin AWH, Fung K, Choy K-T, Wong AYL, et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. Nature. 2020 Jul;583(7818):834–8.
36. Heating, ventilation and air-conditioning systems in the context of COVID-19: first update [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/heating-ventilation-air-conditioning-systems-covid-19>
37. Frågor och svar om covid-19 (coronavirus) [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/fragor-och-svar/>
38. 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 Apr 26;7(4):e35797.
39. Aerosolgenererande arbetsmoment inom hälso- och sjukvård, tandvård och socialtjänst [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/aerosolgenererande-arbetsmoment-inom-halso-sjuk-och-tandvard-covid19.pdf>
40. Hamilton F, Arnold D, Bzdek BR, Dodd J, AERATOR group, Reid J, et al. Aerosol generating procedures: are they of relevance for transmission of SARS-CoV-2? Lancet Respir Med. 2021 Jul;9(7):687–9.
41. Socialstyrelsen. Aerosolgenererande arbetsmoment inom hälso- och sjukvård, tandvård och socialtjänst. Webbpublicerad; [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokumentwebb/ovrigt/aerosolgenererande-arbetsmoment-inom-halso-sjuk-och-tandvardcovid19.pdf>
42. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering. Risk för smittspridning vid behandling med icke-invasiv ventilering med CPAP eller BiPAP. Webbpublicerad; [Internet]. [cited 2021 Jul 5]. Available from: [www.sbu.se/sv/publikationer/sbusupplysningstjanst/risk-for-smittspridning-vid-behandling-med-icke-invasiv-ventilering-med-cpap-eller-bipap/](http://www.sbu.se/sv/publikationer/sbusupplysningstjanst/risk-for-smittspridning-vid-behandling-med-icke-invasiv-ventilering-med-cpap-eller-bipap/)
43. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU), Swedish Agency for Health Technology Assessment, Assessment of Social Services. Risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgromma [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbus-upplysningstjanst/risk-for-smittspridning-vid-behandling-med-nebulisator-eller-hogflodesgromma/>
44. 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):1115–24.
45. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. Ann Intern Med. 2020 May 5;172(9):577–82.

46. Paul S, Lorin E. Distribution of incubation periods of COVID-19 in the Canadian context. *Sci Rep.* 2021 Jun 15;11(1):1–9.
47. Torneri A, Libin P, Scalia Tomba G, Faes C, Wood JG, Hens N. On realized serial and generation intervals given control measures: The COVID-19 pandemic case. *PLoS Comput Biol.* 2021 Mar;17(3):e1008892.
48. Rai B, Shukla A, Dwivedi LK. Estimates of serial interval for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Clin Epidemiol Glob Health.* 2021 Jan;9:157–61.
49. Kretzschmar ME, Rozhnova G, Bootsma MCJ, van Boven M, van de Wiggert JHHM, Bonten MJM. Impact of delays on effectiveness of contact tracing strategies for COVID-19: a modelling study. *Lancet Public Health.* 2020 Aug;5(8):e452–9.
50. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Author Correction: Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature.* 2020 Dec;588(7839):E35.
51. Arons MM, Hatfield KM, Reddy SC, Kimball A, James A, Jacobs JR, et al. Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *N Engl J Med.* 2020 May 28;382(22):2081–90.
52. van Kampen JJA, van de Vijver DAMC, Fraaij PLA, Haagmans BL, Lamers MM, Okba N, et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat Commun.* 2021 Jan 11;12(1):267.
53. Cheng H-Y, Jian S-W, Liu D-P, Ng T-C, Huang W-T, Lin H-H, et al. Contact Tracing Assessment of COVID-19 Transmission Dynamics in Taiwan and Risk at Different Exposure Periods Before and After Symptom Onset. *JAMA Intern Med.* 2020 Sep 1;180(9):1156–63.
54. Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Sah P, Pandey A, Shoukat A, Singer BH, et al. The implications of silent transmission for the control of COVID-19 outbreaks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Jul 28;117(30):17513–5.
55. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell JR, et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020 Nov 3;15(11):e0241536.
56. Bushman M, Worby C, Chang H-H, Kraemer MUG, Hanage WP. Transmission of SARS-CoV-2 before and after symptom onset: impact of nonpharmaceutical interventions in China. *Eur J Epidemiol.* 2021 Apr;36(4):429–39.
57. Asadi S, Wexler AS, Cappa CD, Barreda S, Bouvier NM, Ristenpart WD. Aerosol emission and superemission during human speech increase with voice loudness. *Sci Rep.* 2019 Feb 20;9(1):2348.
58. Chun JY, Baek G, Kim Y. Transmission onset distribution of COVID-19 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.13.20101246>
59. Liu Y, Eggo RM, Kucharski AJ. Secondary attack rate and superspreading events for SARS-CoV-2. *Lancet.* 2020 Mar 14;395(10227):e47.
60. Adam DC, Wu P, Wong JY, Lau EHY, Tsang TK, Cauchemez S, et al. Clustering and superspreading potential of SARS-CoV-2 infections in Hong Kong [Internet]. Vol. 26, *Nature Medicine.* 2020. p. 1714–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-020-1092-0>
61. Sun K, Wang W, Gao L, Wang Y, Luo K, Ren L, et al. Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science [Internet].* 2021 Jan 15;371(6526). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abe2424>
62. Grijalva CG, Rolfes MA, Zhu Y, McLean HQ, Hanson KE, Belongia EA, et al. Transmission of SARS-COV-2 Infections in Households - Tennessee and Wisconsin, April-September 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020 Nov 6;69(44):1631–4.

63. Jones TC, Biele G, Mühlemann B, Veith T, Schneider J, Beheim-Schwarzbach J, et al. Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course [Internet]. *Science*. 2021. p. eabi5273. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abi5273>
64. Vägledning om kriterier för bedömning av smittfrihet vid covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-om-kriterier-for-bedomning-av-smittfrihet-vid-covid-19/>
65. van 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 Jun 9;2020.06.08.20125310.
66. Jefferson T, Spencer EA, Brassey J, Heneghan C. Viral cultures for COVID-19 infectivity assessment – a systematic review (Update 4). *medRxiv*. 2020 Sep 29;2020.08.04.20167932.
67. Nacoti M, Ciocca A, Giupponi A, Brambillasca P, Lussana F, Pisano M, et al. At the Epicenter of the Covid-19 Pandemic and Humanitarian Crises in Italy: Changing Perspectives on Preparation and Mitigation. *Nejm Catalyst Innovations in Care Delivery* [Internet]. [cited 2021 Mar 18]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7371333/>
68. COVID-19 clusters and outbreaks in occupational settings in the EU/EEA and the UK [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-clusters-and-outbreaks-occupational-settings-eueea-and-uk>
69. Hashan MR, Smoll N, King C, Ockenden-Muldoon H, Walker J, Wattiaux A, et al. Epidemiology and clinical features of COVID-19 outbreaks in aged care facilities: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021 Mar;33:100771.
70. Website [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: 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>
71. Förekomst av covid-19 i olika yrkesgrupper – delrapport 1 [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/f/forekomst-av-covid-19-i-olika-yrkesgrupper/>
72. Nguyen LH, Drew DA, Graham MS, Joshi AD, Guo C-G, Ma W, et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *Lancet Public Health*. 2020 Sep;5(9):e475–83.
73. Shah ASV, Wood R, Gribben C, Caldwell D, Bishop J, Weir A, et al. Risk of hospital admission with coronavirus disease 2019 in healthcare workers and their households: nationwide linkage cohort study. *BMJ*. 2020 Oct 28;371:m3582.
74. Karlsson U, Fraenkel C-J. Covid-19: risks to healthcare workers and their families. *BMJ*. 2020 Oct 28;371:m3944.
75. Rudberg A-S, Havervall S, Månberg A, Jernbom Falk A, Aguilera K, Ng H, et al. SARS-CoV-2 exposure, symptoms and seroprevalence in healthcare workers in Sweden. *Nat Commun*. 2020 Oct 8;11(1):5064.
76. Lidström A-K, Sund F, Albinsson B, Lindbäck J, Westman G. Work at inpatient care units is associated with an increased risk of SARS-CoV-2 infection; a cross-sectional study of 8679 healthcare workers in Sweden. *Ups J Med Sci*. 2020 Nov;125(4):305–10.
77. Statistik om covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/>
78. Infection prevention and control and preparedness for COVID-19 in healthcare settings - sixth update

- [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 9]. Available from:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infection-prevention-and-control-and-preparedness-covid-19-healthcare-settings>
79. Douglas M, Katikireddi SV, Taulbut M, McKee M, McCartney G. Mitigating the wider health effects of covid-19 pandemic response. *BMJ*. 2020 Apr 27;369:m1557.
  80. Rekommendationer för skyddsåtgärder i vård och omsorg uppdateras [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from:  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2020/mars/rekommendationer-for-skyddsatgarder-i-var-d-och-omsorg-uppdateras/>
  81. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from:  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/behandlingsrekommendationer-for-vanliga-infektioner-i-oppenvard/>
  82. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID-19) is suspected or confirmed [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from:  
<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-IPC-2020.4>
  83. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd006207.pub4>
  84. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, Bawazeer GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. [cited 2021 Jul 4]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006207.pub5>
  85. Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, et al. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff [Internet]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd011621.pub4>
  86. Tang JW, Bahnfleth WP, Bluysen PM, Buonanno G, Jimenez JL, Kurnitski J, et al. Dismantling myths on the airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Hosp Infect*. 2021 Apr;110:89–96.
  87. Use of gloves in healthcare and non-healthcare settings in the context of the COVID 19 pandemic [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 9]. Available from:  
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/gloves-healthcare-and-non-healthcare-settings-covid-19>
  88. World Health Organization. Mask use in the context of COVID-19: interim guidance, 1 December 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [cited 2021 Mar 9]. Report No.: WHO/2019-nCoV/IPC\_Masks/2020.5. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/337199>
  89. Åtgärder för att minska risken för smittspridning av covid-19 från personal inom vård, tandvård och omsorg [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from:  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/aa/atgarder-for-att-minska-risken-for-smittspridning-av-covid-19-fran-personal-inom-var-d-tandvard-och-omsorg/>
  90. Vidareutveckling och konkretisering av nivåerna för den fortsatta anpassningen av smittskyddsåtgärder för covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from:  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vidareutveckling-och-konkretisering-av-nivaerna-for-den-fortsatta-anpassningen-av-smittskyddsatgarder-for-covid-19/>
  91. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/10665-331495>



92. 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? - The Centre for Evidence-Based Medicine [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <https://www.cebm.net/covid-19/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/>
93. French CE, McKenzie BC, Coope C, Rajanaidu S, Paranthaman K, Pebody R, et al. Risk of nosocomial respiratory syncytial virus infection and effectiveness of control measures to prevent transmission events: a systematic review [Internet]. Vol. 10, *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2016. p. 268–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12379>
94. Lindsley WG, Noti JD, Blachere FM, Szalajda JV, Beezhold DH. Efficacy of Face Shields Against Cough Aerosol Droplets from a Cough Simulator [Internet]. Vol. 11, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2014. p. 509–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/15459624.2013.877591>
95. 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 Respi Viruses*. 2020 Jul;14(4):365–73.
96. Andningsskydd kan behövas vid arbete i någon annans hem - Arbetsmiljöverket [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.av.se/nyheter/2021/andningsskydd-kan-behovas-vid-arbete-i-nagon-annans-hem/>
97. Tang B, Liu P, Yang J, Wu J, Yanni X, Tang S. The challenges of the coming mass vaccination and exit strategy in prevention and control of COVID-19, a modelling study. medRxiv. 2020 Dec 20;2020.12.18.20248478.
98. Tang L, Hijano DR, Gaur AH, Geiger TL, Neufeld EJ, Hoffman JM, et al. Asymptomatic and Symptomatic SARS-CoV-2 Infections After BNT162b2 Vaccination in a Routinely Screened Workforce [Internet]. Vol. 325, *JAMA*. 2021. p. 2500. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.6564>
99. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1819–29.
100. Shah ASV, Gribben C, Bishop J, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of vaccination on transmission of COVID-19: an observational study in healthcare workers and their households [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.11.21253275>
101. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, Andrews NJ, Kevin Dunbar J, Dabrera G. Effect of Vaccination on Household Transmission of SARS-CoV-2 in England [Internet]. *New England Journal of Medicine*. 2021. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc2107717>
102. Björk J, Inghammar M, Moghaddassi M, Rasmussen M, Malmqvist U, Kahn F. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine in preventing COVID-19 in the working age population – first results from a cohort study in Southern Sweden [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.04.20.21254636>
103. Interim guidance on the benefits of full vaccination against COVID-19 for transmission and implications for non-pharmaceutical interventions [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-guidance-benefits-full-vaccination-against-covid-19-transmission>
104. Provtagningsindikation för påvisning av pågående covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/provtagningsindikation-for-pavisning-av-pagaende-covid-19/>
105. Provtagning vid PCR-påvisning av SARS-CoV-2 i de övre luftvägarna [Internet]. [cited 2021 Mar 9]. Available from:

<http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/p/provtagning-vid-pcr-pavisning-av-sars-cov-2-i-de-ovre-luftvagarna/>

106. Stöd inför etablering av rutiner för egenprovtagning för covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from:  
<http://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/information-till-varden/stod-infor-etablering-av-rutiner-for-egenprovtagning-for-covid-19/>
107. Ginocchio CC, McAdam AJ. Current Best Practices for Respiratory Virus Testing [Internet]. Vol. 49, Journal of Clinical Microbiology. 2011. p. S44–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00698-11>
108. Molekylärbilogisk påvisning av virus och andra luftvägspatogener - Vårdhandboken [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from:  
<https://www.vardhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/molekylarbiologisk-pavisning-av-virus-och-andra-luftvagspatogener/>
109. Tillvägagångssätt - Vårdhandboken [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from:  
<https://www.vardhandboken.se/undersokning-och-provtagning/nasofarynxodling/tillvagagangssatt/>
110. Xu R, Cui B, Duan X, Zhang P, Zhou X, Yuan Q. Saliva: potential diagnostic value and transmission of 2019-nCoV. *Int J Oral Sci.* 2020 Apr 17;12(1):11.
111. Williams E, Bond K, Zhang B, Putland M, Williamson DA. Saliva as a Noninvasive Specimen for Detection of SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 58, Journal of Clinical Microbiology. 2020. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00776-20>
112. Vermeiren C, Marchand-Sénécal X, Sheldrake E, Bulir D, Smieja M, Chong S, et al. Comparison of Copan ESwab and FLOQSwab for COVID-19 Diagnosis: Working around a Supply Shortage. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 May 26;58(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00669-20>
113. Avaniss-Aghajani E, Sarkissian A, Fernando F, Avaniss-Aghajani A. Validation of the Hologic Aptima Unisex and Multitest Specimen Collection Kits Used for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens (Aptima Swabs) for Collection of Samples from SARS-CoV-2-Infected Patients [Internet]. Vol. 58, Journal of Clinical Microbiology. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.00753-20>
114. Freire-Paspuel B, Vega-Mariño P, Velez A, Castillo P, Gomez-Santos IE, Cruz M, et al. Cotton tipped plastic swabs for SARS-CoV2 RT-qPCR diagnosis to prevent supplies shortage [Internet]. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.28.20079947>
115. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR [Internet]. Vol. 25, *Eurosurveillance*. 2020. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.es.2020.25.3.2000045>
116. Nalla AK, Casto AM, Huang M-LW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020 May 26;58(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00557-20>
117. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang M-L, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of Commercially Available and Laboratory Developed Assays for in vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.24.20074559>
118. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2021 Jan;174(1):69–79.
119. LeBlanc JJ, Heinstein C, MacDonald J, Pettipas J, Hachette TF, Patriquin G. A combined oropharyngeal/nares swab is a suitable alternative to nasopharyngeal swabs for the detection of SARS-CoV-2 [Internet]. Vol. 128, *Journal of Clinical Virology*. 2020. p. 104442. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104442>
120. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the

presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med* [Internet]. 2020 Oct 1; Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111511>

121. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series [Internet]. Vol. 20, *The Lancet Infectious Diseases*. 2020. p. 697–706. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30200-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30200-0)
122. Lin C, Xiang J, Yan M, Li H, Huang S, Shen C. 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 Jun 25;58(7):1089–94.
123. Wu J, Liu J, Li S, Peng Z, Xiao Z, Wang X, et al. Detection and analysis of nucleic acid in various biological samples of COVID-19 patients [Internet]. Vol. 37, *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2020. p. 101673. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101673>
124. Pan Y, Zhang D, Yang P, Poon LLM, Wang Q. Viral load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):411–2.
125. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19 [Internet]. *Viral Immunology*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/vim.2020.0062>
126. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care*. 2020 Apr 23;24(1):170.
127. Merino-Amador P, Guinea J, Muñoz-Gallego I, González-Donapetry P, Galán J-C, Antona N, et al. Multicenter evaluation of the Panbio™ COVID-19 Rapid Antigen-Detection Test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.18.20230375>
128. Pilarowski G, Lebel P, Sunshine S, Liu J, Crawford E, Marquez C, et al. Performance characteristics of a rapid SARS-CoV-2 antigen detection assay at a public plaza testing site in San Francisco [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.02.20223891>
129. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson L-M, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021 Jan 4;223(1):15–8.
130. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19 [Internet]. Vol. 21, *The Lancet Infectious Diseases*. 2021. p. 3–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30783-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30783-0)
131. Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, Hammas B, Grabbe M, Dillner J, et al. SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 28; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1285>
132. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):1937–42.
133. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. 2020 Oct 30;11(1):5493.
134. Bermejo-Martin JF, González-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Domínguez-Gil M, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19 [Internet]. Vol. 24, *Critical Care*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-020-03398-0>
135. Guidance for representative and targeted genomic SARS-CoV-2 monitoring [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 5]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/guidance-representative-and-targeted-genomic-sars-co>

136. Website [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: 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>
137. Vägledning för användning av antigenester vid covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-for-anvandning-av-antigenester-vid-covid-19/>
138. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibodies to SARS-CoV-2 are associated with protection against reinfection [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.11.18.20234369>
139. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M-L, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate [Internet]. Vol. 58, Journal of Clinical Microbiology. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.02107-20>
140. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin W-H, Wontakal S, et al. 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.
141. Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, Clark AE, Markantonis J, Green A, et al. Clinical Evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 Spike-Specific Quantitative IgG and IgM Assays among Infected, Recovered, and Vaccinated Groups. *J Clin Microbiol.* 2021 Jun 18;59(7):e0038821.
142. Irsara C, Egger AE, Prokop W, Nairz M, Loacker L, Sahanic S, et al. Clinical validation of the quantitative Siemens SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2021.02.17.21251907>
143. Bonelli F, Blocki FA, Bunnell T, Chu E, De La O A, Grenache DG, et al. Evaluation of the automated LIAISON® SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies [Internet]. Vol. 59, Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM). 2021. p. 1463–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2021-0023>
144. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet.* 2021 Apr 10;397(10282):1347–8.
145. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, André C, Pellaton C, et al. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies [Internet]. Vol. 95, Journal of Virology. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/jvi.01828-20>
146. Vägledning för antikroppspåvisning [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-for-antikroppspa-visning/>
147. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [Internet]. Vol. 395, *The Lancet.* 2020. p. 497–506. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
148. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020 Jun 1;77(6):683–90.
149. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [Internet]. Vol. 395, *The Lancet.* 2020. p. 1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30566-3)

150. 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 Apr 7;323(13):1239–42.
151. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020 [Internet]. Vol. 69, *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2020. p. 759–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2>
152. Nyberg T, Twohig KA, Harris RJ, Seaman SR, Flannagan J, Allen H, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ*. 2021 Jun 15;373:n1412.
153. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2021 Jun 22; Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00290-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00290-5)
154. Strålin K, Wahlström E, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T, et al. Second wave mortality among patients hospitalised for COVID-19 in Sweden: a nationwide observational cohort study. *medRxiv*. 2021 Mar 31;2021.03.29.21254557.
155. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020 Dec 3;71(9):2459–68.
156. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184–6.
157. Klok FA, M J H, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis [Internet]. Vol. 191, *Thrombosis Research*. 2020. p. 148–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
158. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
159. Rawshani A, Kjölhede EA, Rawshani A, Sattar N, Eeg-Olofsson K, Adiels M, et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 May;4:100105.
160. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O’Rahilly S, Aveyard P, et al. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6.9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study [Internet]. Vol. 9, *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021. p. 350–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(21\)00089-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(21)00089-9)
161. Lowe KE, Zein J, Hatipoglu U, Attaway A. Association of Smoking and Cumulative Pack-Year Exposure With COVID-19 Outcomes in the Cleveland Clinic COVID-19 Registry [Internet]. Vol. 181, *JAMA Internal Medicine*. 2021. p. 709. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.8360>
162. Collaborative TO, The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.05.06.20092999>
163. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor [Internet]. Vol. 181, *Cell*. 2020. p. 271–80.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
164. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response [Internet]. Vol. 217, *Journal of Experimental Medicine*. 2020. Available from: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20200678>

165. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jun;26(6):845–8.
166. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19 [Internet]. Vol. 38, *Cancer Cell*. 2020. p. 661–71.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2020.09.007>
167. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Péré H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.04.19.20068015>
168. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 [Internet]. Vol. 370, *Science*. 2020. p. eabd4585. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/science.abd4585>
169. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19 [Internet]. Vol. 181, *Cell*. 2020. p. 1036–45.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>
170. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity*. 2020 Jun 16;52(6):910–41.
171. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jul;2(7):e437–45.
172. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med*. 2021 Jan;27(1):28–33.
173. Berntson L, von Seth M, Bülow Anderberg S, Åkerström T, Kurland S. [Rare but potentially life-threatening - Multisystem inflammatory syndrome in adults - a case description]. *Lakartidningen* [Internet]. 2021 May 17;118. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33999400>
174. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601–15.
175. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020 Jun 29;21(1):163.
176. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA*. 2021 May 18;325(19):2015–6.
177. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study [Internet]. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00211-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00211-5)
178. Postinfektiöst tillstånd efter covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. Available from: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/postinfektiost-tillstand-efter-covid-19/713>
179. Postcovid – kvarstående eller sena symtom efter covid-19 Stöd till beslutsfattare och personal i hälso- och sjukvården (del 2) [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2021-4-7351.pdf>
180. Covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 11]. Available from: <http://www.sfm.se/sidor/covid-19>
181. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH-T, Leung ST, Chin TW-Y, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19 [Internet]. Vol. 296, *Radiology*. 2020. p. E72–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020201160>

182. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology*. 2020 Jun;295(3):715–21.
183. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology*. 2020 Jun;295(3):200463.
184. Colombi D, Villani GD, Maffi G, Risoli C, Bodini FC, Petrini M, et al. Qualitative and quantitative chest CT parameters as predictors of specific mortality in COVID-19 patients [Internet]. Vol. 27, *Emergency Radiology*. 2020. p. 701–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10140-020-01867-1>
185. Grégory J, Raynaud L, Galy A, Corre F, Bijot JC, Nguyen Y, et al. Extension of COVID-19 pulmonary parenchyma lesions based on real-life visual assessment on initial chest CT is an independent predictor of poor patient outcome. *Infect Dis*. 2020 Nov;52(11):838–40.
186. Ahlstrand E, Cajander S, Cajander P, Ingberg E, Löf E, Wegener M, et al. Visual Scoring of Chest CT at Hospital Admission Predicts Hospitalization Time and Intensive Care Admission in Covid-19 [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.30.20222471>
187. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jun 25;58(7):1021–8.
188. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection [Internet]. Vol. 58, *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2020. p. 1131–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>
189. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of SARS-CoV-2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 30; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa851>
190. Seo H, Kim S-H, Choi J-H, Hong J-Y, Hwang J-H. Effect of heated humidified ventilation on bronchial mucus transport velocity in general anaesthesia: A randomized trial [Internet]. Vol. 42, *Journal of International Medical Research*. 2014. p. 1222–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060514548291>
191. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure [Internet]. Vol. 372, *New England Journal of Medicine*. 2015. p. 2185–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1503326>
192. 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):1094–9.
193. Lemos ACB, do Espírito Santo DA, Salvetti MC, Gilio RN, Agra LB, Pazin-Filho A, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res*. 2020 Dec;196:359–66.
194. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators, Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation in Non-Critically Ill Patients with Covid-19. *medRxiv*. 2021 May 17;2021.05.13.21256846.
195. REMAP-CAP Investigators, ACTIV-4a Investigators, ATTACC Investigators, Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Aug 26;385(9):777–89.
196. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, Macedo AVS, Bronhara B, Damiani LP, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 12;397(10291):2253–63.
197. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in

- critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care*. 2020 Jun 2;24(1):275.
198. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019 [Internet]. Vol. 158, *Chest*. 2020. p. 1143–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.559>
  199. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Staplin N, Emberson JR, Campbell M, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021 Jun 8;2021.06.08.21258132.
  200. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021 May 20;137(20):2838–47.
  201. Trombosprofylax vid covid-19 infektion [Internet]. Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas. [cited 2021 Mar 12]. Available from: <http://www.ssth.se/wp-content/uploads/2020/04/SSTH-covid-19.pdf>
  202. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 [Internet]. Vol. 18, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020. p. 1023–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14810>
  203. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *MBio* [Internet]. 2018 Mar 6;9(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00221-18>
  204. Choy K-T, Wong AY-L, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro [Internet]. Vol. 178, *Antiviral Research*. 2020. p. 104786. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104786>
  205. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 5;383(19):1827–37.
  206. Consortium WST, WHO Solidarity trial consortium, Pan H, Peto R, Karim QA, Alejandria M, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 –interim WHO SOLIDARITY trial results [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
  207. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [Internet]. Vol. 395, *The Lancet*. 2020. p. 1569–78. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)31022-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)31022-9)
  208. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 15;324(11):1048–57.
  209. Therapeutics and COVID-19: living guideline [Internet]. [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
  210. Czarska-Thorley D. First COVID-19 treatment recommended for EU authorisation [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-covid-19-treatment-recommended-eu-authorisation>
  211. Buckland MS, Galloway JB, Fhogartaigh CN, Meredith L, Provine NM, Bloor S, et al. Treatment of COVID-19 with remdesivir in the absence of humoral immunity: a case report. *Nat Commun*. 2020 Dec 14;11(1):6385.
  212. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, 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):632–44.
  213. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing



- Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Jan 21;384(3):238–51.
214. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021 Jun 16;2021.06.15.21258542.
215. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *medRxiv*. 2021 May 28;2021.05.27.21257096.
216. Pinho AC. EMA issues advice on use of antibody combination (bamlanivimab / etesevimab) [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-antibody-combination-bamlanivimab-etesevimab>
217. Pinho AC. EMA issues advice on use of sotrovimab (VIR-7831) for treating COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>
218. Informationsbrev från Läkemedelskansliet, 2021-06-22 [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/informationsbrev-fran-lakemedelskansliet.pdf>
219. Wang P, Liu L, Iketani S, Luo Y, Guo Y, Wang M, et al. Increased Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7 to Antibody Neutralization [Internet]. Cold Spring Harbor Laboratory. 2021 [cited 2021 Mar 18]. p. 2021.01.25.428137. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.01.25.428137v2.abstract>
220. Hoffmann M, Arora P, Groß R, Seidel A, Hörnich BF, Hahn AS, et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021 Apr 29;184(9):2384–93.e12.
221. Planas D, Veyer D, Baidaliuk A, Staropoli I, Guivel-Benhassine F, Rajah MM, et al. Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature*. 2021 Aug;596(7871):276–80.
222. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):619–29.
223. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):610–8.
224. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):1015–27.
225. Hueso T, Poudroux C, Péré H, Beaumont A-L, Raillon L-A, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 2020 Nov 12;136(20):2290–5.
226. Hung IF-N, Lung K-C, Tso EY-K, Liu R, Chung TW-H, Chu M-Y, 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, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1695–704.
227. Lee JS, Park S, Jeong HW, Ahn JY, Choi SJ, Lee H, et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19. *Sci Immunol* [Internet]. 2020 Jul 10;5(49). Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/sciimmunol.abd1554>
228. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell Host Microbe*. 2016 Feb 10;19(2):181–93.
229. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe*. 2016 Feb 10;19(2):139–41.
230. Park SH, Kang K, Giannopoulou E, Qiao Y, Kang K, Kim G, et al. Type I interferons and the cytokine TNF

- cooperatively reprogram the macrophage epigenome to promote inflammatory activation. *Nat Immunol*. 2017 Oct;18(10):1104–16.
231. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1787–99.
232. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, 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. *Lancet Respir Med*. 2021 Feb;9(2):196–206.
233. Fu W, Liu Y, Xia L, Li M, Song Z, Hu H, et al. A clinical pilot study on the safety and efficacy of aerosol inhalation treatment of IFN- $\kappa$  plus TFF2 in patients with moderate COVID-19. *EClinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100478.
234. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, 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). *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 28;71(15):732–9.
235. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020 Mar 16;14(1):72–3.
236. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, Cummings TH, Hardin JW, Sutton SS, et al. Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18;1(1):114–27.e3.
237. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, 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 Apr 24;3(4):e208857.
238. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Nov 19;383(21):2030–40.
239. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Aug 6;383(6):517–25.
240. López-Medina E, López P, Hurtado IC, Dávalos DM, Ramirez O, Martínez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Apr 13;325(14):1426–35.
241. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinnon KH 3rd, et al. SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801. *Nature*. 2021 Mar;591(7850):451–7.
242. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19—a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine*. 2021 May;35:100849.
243. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med*. 2006 Sep;3(9):e343.
244. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Mar 15;197(6):757–67.
245. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC-C, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Apr 27; Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
246. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Feb 21;5(1):18.

247. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J 'an, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020 Jul 1;180(7):934–43.
248. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19 [Internet]. Vol. 81, *Journal of Infection*. 2020. p. 147–78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.039>
249. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020 Nov 19;71(16):2114–20.
250. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 25;384(8):693–704.
251. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020 Oct 6;324(13):1330–41.
252. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen J-T, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020 Aug;15(8):489–93.
253. Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Jul;9(7):763–72.
254. PRINCIPLE Collaborative Group, Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at higher risk of adverse outcomes in the community: interim analyses from the PRINCIPLE trial. *medRxiv.* 2021 Apr 12;2021.04.10.21254672.
255. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):795–807.
256. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib in patients with COVID-19 infection: Results from the randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group COV-BARRIER phase 3 trial. *medRxiv.* 2021 May 30;2021.04.30.21255934.
257. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With COVID-19 - Full Text View - *ClinicalTrials.gov* [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04421027>
258. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Dec 10;383(24):2333–44.
259. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud 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.* 2021 Jan 1;181(1):32–40.
260. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, 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.* 2021 Jan 1;181(1):24–31.
261. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021 Jan 7;384(1):20–30.
262. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, 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 Jan 20;372:n84.
263. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25; Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>

264. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 25; Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
265. RECOVERY Collaborative Group, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*. 2021 Feb 11;2021.02.11.21249258.
266. Furlow B. COVACTA trial raises questions about tocilizumab's benefit in COVID-19 [Internet]. Vol. 2, *The Lancet Rheumatology*. 2020. p. e592. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913\(20\)30313-1](http://dx.doi.org/10.1016/s2665-9913(20)30313-1)
267. Sanofi provides update on Kevzara® (sarilumab) Phase 3 trial in severe and critically ill COVID-19 patients outside the U.S [Internet]. [cited 2021 Mar 17]. Available from: [https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-09-01\\_07-00-00\\_2086564](https://www.sanofi.com/media-room/press-releases/2020/2020-09-01_07-00-00_2086564)
268. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Jun;2(6):e325–31.
269. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbeta L, et al. Anakinra combined with methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Feb;147(2):561–6.e4.
270. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):295–304.
271. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, et al. Early Anakinra Treatment for COVID-19 Guided by Urokinase Plasminogen Receptor. *medRxiv*. 2021 May 18;2021.05.16.21257283.
272. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol*. 2021 Feb 11;155(3):381–8.
273. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Jul;14(4):561–5.
274. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2021 Feb;60(1):545–8.
275. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 16 [cited 2021 Jun 27];325(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595634/>
276. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017 Feb 15;356:i6583.
277. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520–30.
278. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, Banner-Goodspeed VM, et al. Early High-Dose Vitamin D for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 2019 Dec 26;381(26):2529–40.
279. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang D-H, Suh GJ, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020 Nov;46(11):2015–25.

280. Fowler AA, Truwit JD, Duncan Hite R, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure [Internet]. Vol. 322, JAMA. 2019. p. 1261. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.11825>
281. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020 Feb 4;323(5):423–31.
282. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19 [Internet]. Vol. 3, BMJ Nutrition, Prevention & Health. 2020. p. 74–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>
283. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection [Internet]. Vol. 4, JAMA Network Open. 2021. p. e210369. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369>
284. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors B, et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. Nat Commun. 2021 Feb 26;12(1):1325.
285. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Jan 19;325(3):254–64.
286. Kreutz R, Algharably EAE-H, Azizi M, Dobrowolski P, Guzik T, Januszewicz A, 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 Aug 1;116(10):1688–99.
287. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020 Jun;39(6):1631–8.
288. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, et al. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. J Phys Therapy Sci. 2020 Aug 8;32(8):545–9.
289. Thomas P, Baldwin C, Bissett B, Boden I, Gosselink R, Granger CL, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. J Physiother. 2020 Apr;66(2):73–82.
290. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. BMJ Open Respir Res [Internet]. 2020 Sep;7(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000678>
291. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. JAMA Intern Med [Internet]. 2020 Jun 17; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3030>
292. Covid-19 hos barn och unga – en kunskapsammanställning (version 3) [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/c/covid-19-hos-barn-och-unga--en-kunskapsammanstallning-version-3/>
293. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, Lanasa M, Lancella L, Calò Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health.

2020 Sep;4(9):653–61.

294. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep*. 2021 May 13;11(1):10231.
295. ArcGIS Dashboards Classic [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://fohm.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/68d4537bf2714e63b646c37f152f1392>
296. Goldenberg NA, Sochet A, Albisetti M, Biss T, Bonduel M, Jaffray J, et al. Consensus-based clinical recommendations and research priorities for anticoagulant thromboprophylaxis in children hospitalized for COVID-19-related illness. *J Thromb Haemost*. 2020 Nov;18(11):3099–105.
297. Riktlinjer för tidig upptäckt, utredning och omhändertagande av barn med hyperinflammation associerad till COVID-19 [Internet]. [cited 2021 Jun 27]. Available from: [https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2020/07/200612\\_PM\\_-Covid-associerad-Hyperinflammation.pdf](https://reuma.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/11/2020/07/200612_PM_-Covid-associerad-Hyperinflammation.pdf)
298. Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021 Mar;110(3):914–21.
299. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr*. 2021 Jul;110(7):2208–11.
300. Covid-19 in Pregnancy; scientific studies [Internet]. 2020 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://ripe-tomato.org/2020/05/15/covid-19-in-pregnancy-101-onwards/>
301. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 2020 Nov 3;324(17):1782–5.
302. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, Chatterjee S, Kew T, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 Sep 1;370:m3320.
303. Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2021 May 25;325(20):2076–86.
304. Covid-19 [Internet]. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. [infpreg.se](http://infpreg.se). [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=46>
305. Pneumoni [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://infektion.net/vardprogram/pneumoni/>
306. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020 Feb 14;8:8.
307. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017 Jul;27(3):342–9.
308. Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, Leung C-M, Ma RCW, Kong APS, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009 Dec 14;169(22):2142–7.
309. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:34–9.
310. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020 May;39:101166.
311. Nytt stöd för att möta ökat behov av rehabilitering efter covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available

from:

<https://www.socialstyrelsen.se/om-socialstyrelsen/pressrum/press/nytt-stod-for-att-mota-okat-behov-av-rehabilitering-efter-covid-19/>

312. Rehabilitering i samband med covid-19 i primärvården [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-11-7017.pdf>
313. Rehabilitering i samband med covid-19 i slutenvården [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-11-7019.pdf>
314. Rehabilitering i samband med covid-19 – stöd för planering [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2020-11-7010.pdf>
315. Covid-19 (inkl de patienter som fått intensivvård med respiratorbehandling) [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://roi.socialstyrelsen.se/fmb/covid-19-inkl-de-patienter-som-fatt-intensivvard-med-respiratorbehandling/702>
316. Vägledning för smittspårning av covid-19 (Version 14) [Internet]. [cited 2021 Aug 30]. Available from: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/v/vagledning-for-smittsparning-av-covid-19/>
317. COVID-19 testing strategies and objectives [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/covid-19-testing-strategies-and-objectives>
318. Arbetsplatsens utformning (AFS 2020:1), föreskrifter - Arbetsmiljöverket [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.av.se/arbetsmiljoarbete-och-inspektioner/publikationer/foreskrifter/arbetsplatsens-utformning-afs-20201-foreskrifter/>
319. Triage/flöden och arbetssätt vid covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/triage-arbetssatt-vardcentral-covid19.pdf>
320. Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Aug;28(8):808–11.
321. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020 Jul;65:47–53.
322. Arbetssätt i kommunal hälso- och sjukvård vid covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/arbetssatt-i-kommunal-halso-och-sjukvard-vid-covid-19.pdf>
323. Kunskapsstöd vid luftburna ambulanstransporter med helikopter och flygplan av patienter med misstänkt eller bekräftad covid-19 [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/dokument-webb/ovrigt/kunskapsstod-vid-luftburna-ambulanstransporter-covid19.pdf>