

Innehållsförteckning

INTRODUKTION	4
PROCESSBESKRIVNING	4
OMFATTNING	4
AVGRÄNSNINGAR	4
KUNSKAPSUTVECKLING OCH UPPDATERING.....	5
DELTAGARE.....	6
UTTALANDE FRÅN REDAKTÖRERNA OM STRATEGIER	7
VIRUS, SMITTSAMHET OCH VÅRDHYGIEN	8
SARS-CoV-2.....	9
SMITTSAMHET	9
<i>Smittvägar</i>	9
<i>Smitta via deposition (droppsmitta)</i>	9
<i>Smitta via inhalation (aerosolsmitta)</i>	10
<i>Kontaktsmitta</i>	10
<i>Smitta via aerosolgenererande procedurer</i>	10
<i>Inkubationstid och serieintervall</i>	11
<i>Smittsamhetsperiod</i>	11
<i>Smittsamhetsbedömning vid covid-19</i>	11
<i>Arbetsrelaterad smitta hos vård och omsorgspersonal</i>	11
SKYDDSÅTGÄRDER I VÅRDEN	12
SKYDDSÅTGÄRDER VID VÅRD AV PATIENT MED MISSTÄNKT OCH BEKRÄFTAD INFEKTION (SAMMA PRINCIPER KAN ANVÄNDAS VID SARS-CoV-2, INFLUENZA OCH RSV).....	13
MIKROBIOLOGISK DIAGNOSTIK AV SARS-COV-2	17
<i>Provtagning och PCR-analys för påvisning av SARS-CoV-2</i>	17
<i>Sekvensering</i>	19
<i>Antigendiagnostik</i>	19
<i>Serologisk diagnostik vid covid-19</i>	20
<i>Antikroppsutveckling vid infektion respektive vaccination</i>	20
<i>Analyser</i>	20
<i>Användning av antikroppsanalys</i>	20
PATOGENES, KLINISK BILD, HANDLÄGGNING INOM SLUTENVÅRD SAMT UPPFÖLJNING	21
KLINISK BILD	21
DEFINITIONER:.....	23
VÅRDRELATERADE RISKFAKTORER FÖR SVÅR SJUKDOM.....	23
PATOGENES – VIRUSINFEKTION, IMMUNREAKTION OCH UTVECKLING AV HYPOXISK SVIKT.....	23
MULTISYSTEMISKT INFLAMMATORISKT SYNDROM	24
LÅNGVARIGA SYMTOM VID COVID-19.....	25
RADIOLOGISK DIAGNOSTIK	26
LABORATORIEDIAGNOSTIK VID HANDLÄGGNING AV COVID-19 INOM SLUTENVÅRD	26
BEHANDLING	28
ANDNINGSSTÖD OCH SYRGASBEHANDLING	29
<i>Fysioterapi och positionering vid svår covid-19</i>	29
ANTIBIOTIKA.....	30
ANTIKOAGULATION.....	30
ANTIVIRAL TERAPI.....	31
<i>Veklury (remdesivir)</i>	31
<i>Lagevrio (molnupiravir)</i>	33
<i>Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)</i>	33

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), Läkemiddelsverket (LMV) och de nationella programområden (NPO) inom regionernas nationella system för kunskapsstyrning som identifierats som särskilt berörda.

Processbeskrivning

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

Omfattning

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

Avgränsningar

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

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

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

Kunskapsutveckling och uppdatering

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

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

Uppdateringar: Version 1.0 (20200626): Första publicerade version

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Version 4.0 (20220515): Revision av hela vårdprogrammet och ändringar efter remissvar från sektioner och medlemsföreningar i SLS, RKV, RAV, Fohm, LMV, NPO Infektion och övriga remissinstanser.

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 SILFs styrelse.

Deltagare

Redaktörer

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

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

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

Expertgruppen

Svenska Infektionsläkarföreningen Fredrik Månsson, Med Dr, Överläkare, VO Infektionssjukdomar, Skånes Universitetssjukhus, Malmö (Sammanställande) Sara Cajander, Med Dr, Överläkare, Infektion, Universitetssjukhuset, Örebro Magnus Gisslén, Professor, Överläkare, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Hedvig Glans, Bitr. överläkare, sektionschef Huddinge, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (till och med oktober 2021) Piotr Nowak, Universitetslektor, Docent, Bitr. överläkare, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (från och med december 2021) Katarina Niward, Adj. Universitetslektor, Med Dr, Överläkare, Infektionskliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping (från och med december 2021)

Föreningen för Klinisk Mikrobiologi Martin Sundqvist (Sammanställande) Anne-Katrine Pesola, Specialistläkare, VO Klinisk mikrobiologi, Region Skåne Lena Serrander, Docent, Överläkare, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset i Linköping, Region Östergötland

Svenska Hygienläkarföreningen Anders Johansson (Sammanställande) 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. 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 inom ramen av kliniska studier för att nytta respektive risker skall kunna klarläggas. Vaccinering med effektiva och säkra vacciner är fortsatt av högsta prioritet för att minska smittspridning i samhället och på sjukhus.

Virus, smittsamhet och vårdhygien

Sammanfattning

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

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

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

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

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

SARS-CoV-2

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2. Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (1-3). SARS-CoV-2 tillhör betacoronavirus och återfinns i undergruppen Sarbecovirus som även inkluderar SARS-CoV-1 och MERS-CoV som orsakar sjukdomarna severe acute respiratory syndrome (sars) respektive middle east respiratory syndrome (mers)(4). Av de betacoronavirus som orsakar infektion hos människa är SARS-CoV-2 genetiskt mest likt SARS-CoV-1 som spreds 2003-2004 men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott. SARS-CoV-2 muterar precis som andra RNA-virus kontinuerligt (5, 6).

Olika genetiska varianter av SARS-CoV-2 har av klassats som varianter av särskild betydelse, variants of concern (VOC) (7). Dessa VOC har visat sig kunna samexistera men vanligen avlöser de varandra vilket anses bero på dels ökad smittsamhet(8) och/eller förmåga att undvika immunitet i befolkningen (9, 10). Syftet med övervakningen av VOC är också att övervaka dessa nya varianter eventuella ökade eller minskade förmåga att orsaka allvarlig sjukdom (11). Nya genetiska varianter av SARS-CoV-2 kommer kontinuerligt att uppkomma och selekteras fram på grund av ökande immunitet mot tidigare varianter i befolkningen.

VOC Alfa dominerade från hösten 2020 smittspridningen globalt och VOC Alfa stod för >90% av alla fall i Sverige under våren 2021(12). Under sommaren 2021 tog sedan VOC Delta över i Sverige och globalt och dominerade helt fram till slutet av december 2021 (12). De första rapporterna om VOC Omicron, med betydande förändringar i de gener som kodar för Spike-proteinet, kom från Sydafrika i slutet av november 2021 (13). VOC Omicron har spridit sig över världen(14). Den neutraliseras sämre än VOC Delta av antikroppar från såväl tidigare genomgången infektion som vaccination (oavsett typ), men betydligt effektivare om en boosterdos av vaccin har administrerats (15).

Två doser vaccin ger god skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och död i covid-19 oavsett vilken variant av SARS-CoV-2 som orsakar sjukdomen. Boosterdos efter den andra dosen ger ytterligare skyddseffekt mot både mild och allvarlig infektion (16, 17). En stor andel av vaccinerade kan dock smittas av VOC Omicron (18-24) men personer som har haft covid-19 och/eller är vaccinerade med minst två doser utsöndrar lägre virusmängder under kortare tid än ovaccinerade (9, 10). VOC Omicron är sedan slutet av december 2021 helt dominerande orsak till covid-19 i Sverige.

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

Smittsamhet

Smittvägar

SARS-CoV-2 smittar framförallt via virusinnehållande droppar av luftvägssekret i olika storlekar som har ursprung ifrån en smittad individs luftvägar och sedan via luften når en annan mottaglig individs luftvägar (25). Viruset når fram till celler i luftvägarna via deposition av respiratoriska droppar på slemhinnor i ögon/näsa/mun, via inhalation av droppar som följer med inandningsluften längre ned i luftvägarna, eller via kontaktsmitta då respiratoriskt sekret förs till luftvägarna (6). Virus-RNA har detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor hos infekterade individer men potentialen för smittöverföring från dessa anses liten (25, 26).

Smitta via deposition (droppsmitta)

Infektiösa droppar kan bildas på flera olika sätt. I samband med hosta och nysningar kan rikligt med stora droppar utsöndras, medan en mindre mängd stora droppar kan utsöndras även vid vanligt tal (27, 28). Dessa stora droppar ($\geq 100 \mu\text{m}$) faller mot golvet, oftast inom 2 meter (29). Smitta med sådana droppar kallas traditionellt droppsmitta och kan ha betydelse för SARS-CoV-2. Kontaktspårning har visat att smitta huvudsakligen sprids mellan personer som har nära kontakt (26).

Att smittrisen avtar kraftigt med fysisk distans stöds av en metaanalys av kliniska studier på sars, mers och covid-19 som visade 12,8 % smittrisk på avstånd <1 m som reducerades till 2,6 % vid avstånd >1 m (30). Det är fortfarande oklart hur stor roll smitta via deposition av stora droppar har jämfört med smitta via inhalation av aerosol på nära avstånd.

Smitta via inhalation (aerosolsmitta)

Mindre droppar kan utsöndras från luftvägarna på liknande sätt som stora droppar. Vätskedroppar i luft som är <100 µm kallas fysikaliskt för aerosol (27, 28). Inom det medicinska området används begreppet aerosolsmitta och då avses smittsamma droppar som är betydligt mindre än 100 µm, ofta avses storlekar <5–20 µm (28). Sådana mindre droppar (<5–20 µm) sjunker sakta mot golvet, kan hålla sig kvar i luften en längre tid, följer lättare luftströmmar och kan vid inhalation nå de nedre luftvägarna (28). 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 (31). Den största virusmängden i utandningsluft återfinns i aerosol av mindre droppar (< 5 µm) (32, 33).

Aerosolsmitta på längre håll än enstaka meter förekommer men är sparsamt dokumenterad jämfört med smitta på nära håll (34-37). 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 (38-42). 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 (43). Smittsam utandningsluft med virusinnehållande droppar som håller sig svävande längre tid späds ut med avståndet i stora luftvolymmer och även av tillförd ren ventilationsluft vilket motverkar smitta på längre avstånd, varför exempelvis risken för spridning via ventilationskanaler bedöms som mycket låg (44).

Kontaktssmitta

Kontaktssmitta innebär att luftvägssekret med virus överförs till målorgan (öga/näsa/mun) via direkt eller indirekt kontakt (till exempel via händer eller föremål). Området runt en infekterad patient kan kontamineras av virus via utsöndrat luftvägssekret när droppar faller ner på ytor eller överföring via händer. Vid ytprovtagning i sjukhusmiljö har en ibland kraftig kontamination av olika ytor rapporterats (45-47). SARS-CoV-2 har visats kunna överleva på ytor i dagar (48). Viabelt virus på ytor utanför laboriemiljö verkar dock vara ovanligt (49, 50). Kontaktssmitta via kontaminerade föremål utan samtidig nära kontakt med en infekterad individ är inte heller säkert dokumenterat (49). Studier av smitta i djurmodell stöder att smitta via kontaminerat material är en mindre vanlig smittväg jämfört med dropp/inhalationssmitta (48, 51).

Smitta via aerosolgenererande procedurer

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

WHO och ECDC ger i sina rekommendationer exempel på aerosolbildande procedurer (intubering, icke-invasiv ventilation, trakeotomi, hjärt-lungräddning, handventilation innan intubation och bronkoskopi) (26, 56). Socialstyrelsen och Statens beredning för medicinsk och social utvärdering har sammanställt internationella bedömningar av aerosolgenererande procedurer med ökad smittrisk

(53, 57, 58). SBU konstaterade att befintliga studier inte ger någon entydig bild av om det finns en ökad risk för smittspridning.

Inkubationstid och serieintervall

Inkubationstiden för SARS-CoV-2 hos människa är 2-14 dagar där nyare data tyder på att omikronvarianten av viruset har en kortare medelinkubationstid på 3 dagar jämfört med tidigare virusvarianter som haft medelinkubationstid på 5-6 dagar (59, 60). Serieintervallet, tidsintervallet mellan symtomdebut hos ett fall och symtomdebut hos nästa fall i en smittkedja, används ofta för att approximera generationstiden vilket är tiden från ett smittotillfälle till nästa smittotillfälle i smittkedjan. Även serieintervallet anses ha förkortats med nya virusvarianter från ca 5 dagar till ca 3 dagar (60). Det korta serieintervallet betyder att smittspridning sker snabbare och är svårare att bromsa med testning och smittspårning (61). WHO föreslår mot bakgrund av omikrons spridningsförmåga och stora samhällsspridning att fokusera tillgängliga smittspårningsresurser på att reducera morbiditet och svår sjukdom hos individer med stor risk för svår sjukdom inklusive i känsliga miljöer såsom äldreboenden, snarare än att testa och smittspåra för att bryta alla smittkedjor i samhället (62).

Smittsamhetsperiod

Vid infektion med SARS-CoV-2 är virusnivåerna högst i samband med symtomdebuten (63). Därefter ses i de flesta fall sjunkande viruskoncentrationer. Virus har varit svårt att odla mer än 7–9 dygn efter symtomdebut (63, 64). 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 symtomdebuten (65). Vid kontaktspårning noteras sekundärfall oftare vid kontakt strax före till strax efter symtomdebut, medan smitta efter mer än en veckas sjukdom är ovanligt (66). Presymptomatisk smitta 1–3 dagar innan symtomdebut har rapporterats i flera studier och epidemiologiska data insamlade i en kontext där individer med symtom sätts i karantän har visat att smittspridning då har högst frekvens strax innan symtomdebut (67, 68). Epidemiologisk modellering baserad på data från Kina visar att interventioner med smittspårning och karantän riktad mot personer med symtom ändå ger större effekt för att minska smittspridning än interventioner inriktade på att sätta exponerade kontakter utan symtom i karantän (69).

Smittsamhetsbedömning vid covid-19

Vårdprogrammets rekommendation ansluter sig till Folkhälsomyndighetens Vägledning om smittsamhetsbedömning vid covid-19 (70). Bedömningen av smittsamhet grundar sig på stabil klinisk förbättring med feberfrihet i minst två dygn och att det gått minst fem dagar sedan symtomen började och tar också hänsyn till vaccinationsstatus och om personen befinner sig i en känslig miljö (t ex sjukhus, SÄBO). För de som haft mera uttalade vårdkrävande symtom gäller minst 14 dagar sedan insjuknandet och för de allra sjukaste, eller som har nedsatt immunförsvar, individuell bedömning av behandlande läkare.

Arbetsrelaterad smitta hos vård och omsorgspersonal

Det finns omfattande kunskap om att covid-19 har spridits på sjukhus och på institutioner för äldreomsorg, ofta i form av utbrott som även drabbat vårdpersonalen (71, 72). En analys av proportion med covid-19-diagnos bland 3,5 miljoner yrkesarbetande personer i Norge visar en riskökning med odds ratio 1.5–3.5 för läkare, sjuksköterskor, tandläkare, fysioterapeuter, buss-, spårvagns- och taxiförare under den första fasen av pandemin (73). En analys av Folkhälsomyndigheten visade högst incidens för att diagnostiseras med covid-19 inom vård- och omsorgsykten och myndigheten bedömer att detta sannolikt förklaras av både ökad exponering i yrket och en mer omfattande

provtagning jämfört med övriga yrkeskategorier (74). I en registerstudie av sjukhusinläggningar med covid-19 bland 158 445 sjukvårdsanställda i Skottland var risken bland de som arbetade med direkt patientvård högre än bland de som inte arbetade med direkt patientvård, hazard ratio 3.30, 95 % CI 2.13–5.13, risken var även förhöjd för hushållskontakter till sjukvårdsanställda (75). Den höga förekomsten av antikroppar i blod mot SARS-CoV-2, hos 19,1 % av 2149 anställda tidigt under pandemin på Danderyds sjukhus i Stockholm talade för en yrkesrelaterad riskökning (76). Även en undersökning av 8679 sjukvårdsanställda i Uppsala som utfördes i maj – juni 2020 som visade antikroppar mot SARS-CoV-2 hos 6,6% med signifikant högre förekomst hos anställda som arbetat med patienter inskrivna på sjukhus talade för yrkesrelaterad riskökning (77). En kohortstudie med enkätsvar och antikropsanalys från nära 13000 vårdpersonal i Stockholm med detaljerade analyser av riskfaktorer för att smittas av SARS-CoV-2 visade stor riskvariation mellan liknande vårdverksamheter förenligt med att preventiva åtgärder mot yrkesrelaterad risk är effektiva (78).

Skyddsåtgärder i vården

Organisation av arbetssätt, lokaler och medicinteknik ska vara en integrerad del av vårdhygieniska åtgärder för att förebygga covid-19 (79, 80). Smitta på arbetsplatsen är en arbetsmiljörisk för anställda (81) samtidigt som det är en patientsäkerhetsrisk. De två riskområdena ska hanteras sammanhållet. Det här avsnittet riktar sig särskilt till chefer och anställda med ansvar för att organisera arbetet på arbetsplatser där patienter med covid-19 vårdas. Riskbedömning för den verksamhet som bedrivs ska genomföras med deltagande av person som har kunskap, kompetens och erfarenhet av smittrisker vid infektioner med luftvägsvirus. Nedan listas riskreducerande åtgärder i prioritetsordning utifrån hur effektivt de kan minska smittrisk. Det finns brett stöd internationellt för att förebygga arbetsmiljörisker och vårdhygieniska risker på på det sätt som beskrivs nedan. Det saknas dock medicinska evidens från randomiserade interventionsstudier.

1. Eliminera smittrisker när det är möjligt
 - a. Identifiera och isolera smittsamma patienter tidigt, överväg att använda triage baserat på symtom och/eller testning för SARS-CoV-2, influensa eller RSV.
 - b. Anställda ska stanna hemma från arbete om de är smittsamma.
 - c. Ta ställning till om besök/behandling bör uppskjutas vid misstänkt eller verifierad smitta. Medicinska risker med att skjuta upp vård kan överväga smittrisker.
2. Minska smittrisk med tekniska och fysiska åtgärder
 - a. Ventilation i vårdlokaler ska följa nationella rekommendationer för vårdlokaler med avseende på antal personer i lokalen och luftflöden. Konsultera relevant expertis inom ventilationsteknik och vårdhygien.
 - b. Om avskärmningar används i till exempel väntrum och receptioner ska det tillses att dessa inte stör luftombytet i lokalen, konsultera relevant expertis.
 - c. Tillses att antalet vårdrum avsedda för vård av patienter med känd eller misstänkt infektion med luftvägsvirus är tillräckligt.
 - d. Tillses att vårdrum är funktionella för vård av känt smittsamma patienter avseende trängsel och ventilationskapacitet.
 - e. Använd principen att fysiskt reducera smittrisk så nära smittkällan som möjligt, till exempel med punktutsug och filtreringsmetoder som reducerar mängden respiratoriska aerosoler vid behandlingar som rör luftvägarna.
3. Erbjud vårdanställda och patienter vaccination
 - a. Anställda och patienter ska erbjudas vaccination enligt nationella rekommendationer, det är den enskilt mest effektiva skyddsåtgärder mot svår sjukdom hos individen.
 - b. Underlätta genomförandet av administration av rekommenderade påfyllnadsdoser av vaccin.

4. Använd arbetsätt som minskar smittrisker
 - a. Stöd och kontrollera regelbundet följsamheten till basala hygienrutiner och kontinuerlig användning av munskydd enligt gällande lokal rutin.
 - b. Stöd och kontrollera regelbundet följsamhet till arbetsättet att hålla fysisk distans när det är möjligt.
 - c. Säkerställ att anställda, besökare och patienter får information om och utbildning i gällande vårdhygieniska rutiner.
 - d. Organisera lokaler för anställdas rast så att återhämtning med låg smittorisk möjliggörs.
 - e. Tillse att städ- och rengöringsrutiner anpassade efter verksamheten följs.
5. Personlig skyddsutrustning
 - a. Tillse att det finns utrustning så att basala hygienrutiner kan följas under arbetet inklusive nära tillgång till handdesinfektion, förkläden och engångshandskar och skyddsglasögon/visir.
 - b. Tillse att anställda har utbildning om basala hygienrutiner och hur och när personlig skyddsutrustning ska användas.
 - c. Tillse att det finns tillgång till adekvat personlig skyddsutrustning för att skydda luftvägarna inklusive kirurgiskt munskydd samt andningsskydd på enheter med behov av detta.
 - d. Tillse att anställda har utbildning på hur skyddsutrustning ska användas inklusive att utföra tillpassningstest av andningsskydd FFP2/FFP3.

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

Rekommendation om kirurgiskt munskydd och andningsskydd

Vid hög samhällsspridning av covid-19 rekommenderas kirurgiskt munskydd kontinuerligt vid alla patientkontakter, även vid kontakter utan misstänkt covid-19 i syfte att skydda patienter från att smittas av vårdpersonal. Sådan användning av kirurgiskt munskydd ger samtidigt skyddseffekt mot smitta för vårdpersonal som bär munskyddet. Undantag från kontinuerligt munskydd ska göras om en lokal riskbedömning visar att det är negativt för patientsäkerheten. När samhällsspridning bedöms vara låg av regional smittskyddsmyndighet rekommenderas inte längre kontinuerligt munskydd vid alla patientkontakter. Vårdprogrammets Tabell 1 ger rekommendation för val av skyddsutrustning vid misstänkt eller bekräftad covid-19 i några typiska vårdssituationer. Vid vård av patient eller vårdtagare med misstänkt eller bekräftad covid-19 rekommenderas andningsskydd FFP2 eller FFP3 vid procedurer med risk för smittsam aerosolbildning. Verksamheter rekommenderas att ta ställning till om andningsskydd FFP2 eller FFP3 alltid ska användas vid vård av patient som bedöms smittsam, särskilt de första dagarna efter patientens symtomdebut då smittsamheten är störst. Ställningstagandet bör ta hänsyn till om anställda exponeras upprepat och under långa tidsperioder vilket ökar smittriskerna. Vårdprogrammets rekommendation är att i verksamheter där anställda arbetar nära patienter som bedöms vara smittsamma med covid-19 använda andningsskydd FFP2 eller FFP3 för personalskydd.

Evidens och konsensus avseende kirurgiskt munskydd och andningsskydd

Det finns evidens och internationellt konsensus som stödjer att vårdpersonal använder kirurgiskt munskydd för att minska smittspridningsrisk till andra personer under asymtomatisk eller presymptomatisk fas av SARS-CoV-2-infektion, så kallad source-control (79) (56, 82). Det saknas fortfarande randomiserade interventionsstudier i vårdmiljö med jämförelse av skyddseffekten av kirurgiskt munskydd och andningsskydd FFP2 eller FFP3 för vårdpersonal mot att smittas. Det finns experimentella studier utförda i laboratoriemiljö och modelleringsstudier baserade på

Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2

Sammanfattning

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

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

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

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

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

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

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

Folkhälsomyndigheten har givit regionerna uppdrag att i samråd med smittskyddsläkare anpassa provtagning med hänsyn till det lokala epidemiologiska läget och regionens infrastruktur (106).

För påvisning av aktuell infektion med SARS-CoV-2 rekommenderas i sjukvården PCR-analys av nasofarynxprov eller prov från nedre luftvägar. Näsprov och salivprov har något sämre känslighet och rekommenderas därför inte som enskilda provtagningslokaler (107). Däremot kan nasopharynxprov med fördel kombineras med prov från svalg för högre känslighet inte bara för påvisning av SARS-CoV-2 utan även för andra luftvägsvirus (108).

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

Jämförande studier mellan olika provtagningsset och transportmedier har inte påvisat stora skillnader för detektion med PCR (107, 109-111). Alla provtagningsmaterial är dock inte kompatibla med alla metoder för detektion. Varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium måste därför bedöma om ett specifikt provtagningsmaterial är förenligt med de metoder för RNA-extraktion och nukleinsyrapåvisning som man använder sig av. Om virus ska isoleras från provet ska medium utan virusavdödning användas.

Realtids-PCR är den idag känsligaste och mest specifika metoden för påvisning av SARS-CoV-2 som finns tillgänglig. Metoden bygger på amplifiering och detektion av flera genfragment hos viruset. Målsekvenser delas in efter om de är specifika för SARS-CoV-2 eller sarbecovirusgruppen (omfattar även SARS-CoV och vissa fladdermuscoronavirus) (112). Idag finns många olika PCR-metoder och plattformar i bruk på svenska laboratorier, för att möta behov av såväl akuta provsvar som stora provflöden. Eftersom många luftvägsvirus förändras över tid så behöver varje kliniskt mikrobiologiskt laboratorium därför kontinuerligt följa utvecklingen så att använda metoder detekterar aktuella cirkulerande virus.

PCR är både känsligt och specifikt och små mängder virus i provmaterialet kan påvisas. Då det är virusets RNA som detekteras så kan positiv PCR inte alltid likställas med förekomst av viabelt och

Sekvensering

Sekvensering av SARS-CoV-2 används för att identifiera och följa utvecklingen av nya varianter av viruset (127). Sekvensering kan utföras på de flesta plattformar för helgenomsekvensering där det vanligaste protokollet är det sk. ARTIC-protokollet (<https://artic.network/ncov-2019>) som bygger på att nästan hela det virala genomet amplificeras följt av sekvensering. För att ett prov ska kunna sekvenseras krävs vanligen ett Ct-värde <30. Sedan februari 2021 utförs nationell övervakning med huvudmål att kunna identifiera VOCs(128). Dessa kan antingen vara intressanta för att de orsakar mer allvarlig sjukdom, är mer smittsamma eller undviker effekten av vaccin, dvs undviker antikroppssvaret. VOCs definieras av nationella Smittskyddsmyndigheter, WHO och ECDC och beskrivs utifrån deras sk Pangolintyp: <https://virological.org/t/pangolin-web-application-release/482> PCR med analys riktad mot specifika mutationer (TypningsPCR) kan vara användbart för att följa utveckling av VOC och ge stöd i beslut om terapi med monoklonala antikroppar (129, 130).

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

Antigendiagnostik

Antigentesterna för SARS-CoV-2 finns att tillgå dels som så kallad patientnära analys (PNA), som utförs av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal; dels som självtester, där personen både provtar sig och utför analysen själv; och dels som storskalig metod där analysen utförs på ett kliniskt mikrobiologiskt laboratorium. Patientnära tester detekterar förekomst av SARS-CoV-2 nukleokapsidprotein med immunokromatografisk metod (131-133). 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 (134). Provtagning från nasofarynx är att föredra, vid provtagning från saliv är sensitiviteten betydligt lägre (135). Antigentester är bäst validerade vid symtomatisk infektion men de tester som har hög specificitet (>99%) kan också övervägas att användas för att påvisa asymtomatiska fall med hög virusnivå. Nyare virusvarianter kan vara svårare att upptäcka med antigen test i ett tidigt skede (136). Testerna kan vid hög prevalens av SARS-CoV-2 i samhället användas inom vården för screening och som kompletterande metod vid utbrotsutredningar.

Flertalet patientnära antigen tester innehåller en subjektiv avläsning som kan påverka resultatet (137). Självtester för påvisning av SARS-CoV-2 antigen bedöms inte ha någon plats i diagnostiken av covid-19 inom sjukvården (138).

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

Serologisk diagnostik vid covid-19

Antikropsutveckling vid infektion respektive vaccination

Vid genomgången infektion bildas antikroppar mot flera av virusets delar och kan oftast detekteras inom 7-21 dagar från symtomdebut (139, 140) och kvarstår månader till år. I klinisk diagnostik används analyser för detektion av antikroppar mot nukleosidantigen i virus inre delar (N-antikroppar) och spike-antigen, som sitter på virusets yta (S-antikroppar). Hos en person med genomgången infektion utvecklas vanligen bägge antikroppstyperna. Antikroppar mot N-proteinet verkar sjunka under detektionsnivån snabbare än antikroppar riktade mot S-proteinet (141).

En vaccinerad person utvecklar bara S-antikroppar, då vaccinet bygger på spike-antigen. De antikroppar som bildas efter genomgången infektion alternativt vaccination ger skydd framför allt mot allvarlig infektion och död (142, 143). Detta gäller även mot nyare varianter av viruset (17, 21).

Analys

Serologiska tester (stora plattformar eller lateral kromatografi, sk snabbtest) behöver vara noggrant validerade och ha hög specificitet. Störst värde har IgG-tester, eftersom IgM inte har samma höga specificitet och IgA inte når lika höga nivåer. Det finns ett flertal tester som ger en kvantitativ detektion av IgG-antikroppar riktade mot S-antigenet (144-147). Det har också utvecklats en WHO-standard som kan användas för att standardisera dessa tester (148). Genom att tillverkarna "ställer" sin test mot denna standard kan metodernas resultat enklare jämföras. Det finns idag ingen definierad nivå av IgG-antikroppar i relation till WHO-standarderna som korrelerar med immunitet.

Användning av antikropsanalys

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

Immunglobulinpreparat för substitutionsbehandling innehåller även antikroppar mot SARS-CoV-2. Det är oklart om dessa mängder är tillräckliga för skydd mot svår covid-19, vilket är en osäkerhet vid serologisk testning av patienter som erhåller detta (t ex vid XLA och CVID).

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

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

Patogenes, klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning

Sammanfattning

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

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

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

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

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

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

Klinisk bild

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en lindrig sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Konjunktivit, makulopapulösa utslag och parestesier kan också förekomma liksom gastrointestinala symptom i form av illamående och diarré. Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande dyspné. I detta skede ses ofta radiologiska förändringar (149). Neurologiska och kognitiva komplikationer förefaller vara vanliga vid sjukhusvårdad covid-19 (150). 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

Definitioner:

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

Asymtomatisk covid-19: Verifierad akut infektion utan symtom.

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

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

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

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

Även WHO har en indelning som i stort sett motsvarar CDC:s indelning (163).

Värdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död. Risken ökar med stigande ålder och är mer än dubblerad för åldersintervallet 60-69 år när man jämför med intervallet 50-59 år. Enligt en studie från Storbritannien, som baseras på registerdata från ett stort antal primärvårdspatienter, identifierades efter justering för ålder och kön, följande underliggande diagnoser medföra högst risk för covid-relaterad död (fallande ordning); organtransplantation, njursvikt (GFR<30), neurologisk sjukdom, hematologisk malignitet diagnostiserad inom 1 år, övrig immunosuppression, kraftig övervikt (BMI>40) och dåligt reglerad diabetes. (164) Andra viktiga riskfaktorer är; ej genomgången covidvaccination, graviditet efter vecka 20, manligt kön, intellektuell funktionsnedsättning, hjärt-kärlsjukdom och cancersjukdom med pågående eller nyligen avslutad behandling. Risken för ett svårare förlopp eller dödlig utgång ökar vid förekomst av flera riskfaktorer (165). På CDCs hemsida finns detaljerad information om riskfaktorer för att utveckla svår covid-19. Länk till CDC: Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19: Information for Healthcare Providers ([cdc.gov](https://www.cdc.gov))

Patogenes – virusinfektion, immunreaktion och utveckling av hypoxisk svikt

SARS-CoV-2 infekterar humana celler via ACE-2-receptorn och orsakar pyroptosis, inflammatorisk nekrotisk celldöd, under sin replikation (166, 167). I lungan infekteras framförallt de alveolära typ II-cellerna (pneumocyter). En hög virusmängd vid sjukhusinläggning samt dysreglerad inflammationsreaktion är associerad med utveckling av svår och kritisk sjukdomsbild (168, 169). En dysreglerad inflammation med kraftig proinflammation och omgivande celldöd uppstår när det antivirala interferonsvaret är otillräckligt eller fördröjt och misslyckas med att begränsa virusinfektionen. De svåraste fallen har ofta höga nivåer av IL-6, CRP, neutrofila granulocyter och laktatdehydrogenas (LD) i blodet. Det felreglerade interferonsvaret kan både orsakas av att viruskodande proteiner dämpar interferonstimulerande gener (ISG) och i sällsynta fall av autoantikroppar mot typ 1-interferon (170, 171) (139, 172). 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 uppstår (173). Utträde av vätska, hyaluronsyra och aktiverade immunceller till det interstitiella interalveolära rummet i lungvävnaden orsakar ett diffusionshinder för syrgasutbytet. Hos de svårast sjuka med utbredd mikrotrombotisering uppstår en svårbehandlad hypoxi till följd av diffus alveolär skada och mismatch mellan ventilation och perfusion, med samtidig förekomst av shuntning och ökad dead-space ventilation.

Multisystemiskt inflammatoriskt syndrom

Covid-19 ger i de allra flesta fall en mild infektion med lindrigt förlopp hos barn och unga vuxna. I enstaka fall kan dock ett livshotande hyperinflammatoriskt tillstånd med organsvikt i multipla organ utvecklas i efterförloppet, ca 2-6 veckor efter den akuta infektionen. Detta tillstånd beskrevs först hos barn och kallas multisystemiskt inflammatoriskt syndrom eller Multi Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). Det har även beskrivits hos unga vuxna och kallas då Multi Inflammatory Syndrome in Adults (MIS-A). Hyperinflammationen skiljer sig från den dysreglerade inflammation som ses vid akut covid-19 och antas vara kopplad till bred autoantikroppsreaktivitet mot endotel och epitel (174). Den kliniska bilden vid MIS-C varierar men påminner om septisk chock och Kawasakis sjukdom. Typiska symtom vid MIS-C är hög feber >3 dygn, hudutslag, diarré, konjunktival rodnad samt myokardpåverkan med cirkulationssvikt. CDC har publicerat diagnostiska kriterier för MIS-A som till stor del påminner om de diagnostiska kriterierna för MIS-C. Förutom hög feber, påverkat allmäntillstånd, myokardpåverkan, hudutslag och koagulationspåverkan beskrivs vid MIS-A ofta avsaknad av radiologisk pneumonitbild såsom vid primär covid-19-infektion men detta ingår ej i de diagnostiska kriterierna (175, 176). Behandling av hyperinflammationen består av immunglobulin, steroider och IL-1 hämmare. Vid misstanke om dessa tillstånd krävs snabb handläggning och den bör ske i samråd med läkare som har expertkunskap inom området, i första hand rekommenderas kontakt med barnreumatolog med erfarenhet av behandlingen.

Diagnostiska kriterier för MIS-C enligt WHO:

Individ 0–19 år med feber ≥ 3 dagar

Och minst två av följande:

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

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

Diagnostiska kriterier för MIS-A enligt CDC:

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

Kliniska kriterier

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

A. Primära kliniska kriterier

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

B. Sekundära kliniska kriterier

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

Laboratoriemässiga kriterier

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

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

Långvariga symtom vid covid-19

Ett flertal studier har beskrivit långvariga symtom efter akut covid-19-infektion (177-179). Nomenklaturen för att beskriva långvariga symtom efter covid-19 är fortfarande ett rörligt område och benämns omväxlande i olika sammanhang som postcovid, långtidscovid, post-akut covid sequelae (PASC) och postakut covid-19-syndrom. WHO publicerade i oktober 2021 en konsensusdefinition för postcovid som ett tillstånd uppträdande efter misstänkt eller påvisad SARS-CoV-2-infektion, vanligtvis inom 3 månader efter covid-19 och med symtom som varar minst 2 månader (180). Tillståndet, som inte är något tydligt enhetligt syndrom, innefattar flera olika slags symtom som varierar från väldigt lindriga kvarstående besvär till kraftiga symtom med påverkan på livskvalitet (181). En överlappning föreligger till viss del med tillstånd som i vissa fall är ett resultat av en långvarig intensivvård. Efter svår eller kritisk sjukdom av olika genes är det välkänt att kvarstående besvär med kognitiv påverkan, dyspné, PTSD, sömnrubbingar och fysiska besvär ofta följer tiden efter sjukhusvård (177) och rehabiliteringsinsatser är viktiga för denna patientgrupp oavsett utlösande sjukdomstillstånd. Det är oklart om individer som haft covid-19 har fler eller andra besvär än patienter som haft liknande sjukdomstillstånd av annan genes. Kvarstående lungfunktionspåverkan efter covid-19 är relaterad till den akuta sjukdomens svårighetsgrad (182). 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 besvären påverkade livskvaliteten och att andningsbesvär och trötthet förekom i något högre utsträckning hos de som genomgått mild covid-19 (183). Kvinnor är överrepresenterade vad gäller dessa följd effekter. I en stor populationsbaserad kohortstudie från Danmark där 8983 personer med icke sjukhusvårdad akut covid-19 jämfördes med 80 894 matchade kontrollpatienter visades att risken för svåra postcovid komplikationer upp till 180 dagar efter akut diagnos var låg. Patienter med genomgången covid hade ökad förekomst av venös tromboembolism och symtomdiagnos dyspné samt hade en signifikant högre förskrivning av bronkdilaterare. Utifrån efterföljande läkemedelsförskrivning och diagnossättning sågs dock inte någon signifikant ökad förekomst av psykiatrisk sjukdom, kvarstående trötthet eller kognitiva besvär i gruppen som hade haft mild covid-19 (184). I en stor amerikansk registerstudie (185) identifierades mellan mars-juni 2020 mer än 70 000 matchade par med respektive utan genomgången covid-19 varav ca 40% hade befunnit sig i slutenvård och 30% av dem hade även vårdats inom intensivvård. Utfallet i studien var ICD-kodade diagnoser och man noterade en tydlig trend med avtagande skillnad över tid mellan

patienter som haft covid-19 jämfört matchade kontroller. Studien bygger inte på specifik symptomrapportering eller riktade undersökningar, men relation till diagnosregistreringar kan förväntas föreligga och man såg efter 4 månader inga signifikanta skillnader för de matchade paren i slutenvård och endast signifikanta skillnader för diagnoser såsom lungemboli och neurokognitiva sjukdomar bland paren i öppenvård. I en stor brittisk studie app-baserad studie med 1,2 miljoner deltagande individer mellan december 2020 och juli 2021 där 6030 respektive 2370 individer testade positivt för SARS-CoV-2 efter en första respektive andra vaccindos, sågs efter två vaccindoser en halvering av symptom som varade >28 dagar. (186) Det har framförts hypoteser om ökad predilektion vid vissa antikroppsmonster (187) och nyligen har det påvisats att förändrade immunologiska signalmönster kvarstår 8 månader efter akut infektion (188). Socialstyrelsen har publicerat beslutsstöd för patienter med långvariga symtom efter covid-19 infektion (189, 190). Det är oklart om olika virusvarianter av SARS-CoV-2 innebär olika risk för postcovid.

Radiologisk diagnostik

Rekommendationer för radiologisk undersökning vid covid-19 finns på hemsidan för Svensk förening för Medicinsk Radiologi (191).

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 (192). CT-fynden har ett temporalt förlopp där graden av konsoliderade infiltrat ökar med symtomdurationen (192) (193). När CT utförs väldigt tidigt under sjukdomsförloppet (<2 dagar) ses lungförändringar endast hos ca hälften av de undersökta (194). 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 (195, 196). Patienter med stort parenkymengagemang har högre risk för längre vårdtid, inläggning på IVA och risk för att dö (195, 197, 198).

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

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

Laboriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård

Covid-19 kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar (199, 200). 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
- SARS-CoV-2-antikroppar (mot S-antigen)

Behandling

Sammanfattning Läkemedelsbehandling av akut covid-19	
MILD COVID-19 (ingen hypoxi, behöver ej syrgas)	
Patient utan riskfaktor för att utveckla svår sjukdom:	Ingen specifik läkemedelsbehandling rekommenderas.
Patient utan känd immunsuppression men med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom , ex patient med hög ålder eller med multipla riskfaktorer: Vid symtomduration <5-7 dagar (virusreplikativ fas) kan något av följande virushämmande läkemedel ges om de finns tillgängliga.	<ol style="list-style-type: none"> T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel. eller, Inf. Remdesivir (Veklury) 3 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 2 dagar) eller, T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).
Patient med riskfaktor för att utveckla svår sjukdom pga betydande immunsuppression och seronegativitet, i första hand organtransplanterade, stamcellstransplanterade, hematologisk malignitet, primär immunbrist. I andra hand patienter som behandlas med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan ex rituximab. I tredje hand övriga seronegativa patienter med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig covid-19 efter individuell bedömning	<ol style="list-style-type: none"> Monoklonala antikroppar: Omikron BA.1: Inf. sotrovimab (Xevudy) 500 mg engångsinfusion Omikron BA.2: Im. inj tixagevimab +cilgavimab (Evusheld) 300 +300 mg. Vid okänd virusvariant rekommenderas för närvarande i första hand remdesivir enligt punkt 3 nedan T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel., eller Inf. Remdesivir (Veklury) 3-5 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen), eller T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).
SVÅR COVID-19 (hypoxi, syrgaskrävande)	
Trombosprofylax	Vid hypoxi rekommenderas sedvanlig dos, i första hand i form av låg-molekylärt heparin (LMWH) subcutant – t ex dalteparin 5000 IEx1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IEx1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex trc<50x109/L). Pat med mild/måttlig hypoxi som står på NOAK kan fortsätta med detta istället för behandling med LMWH.
Patient som befinner sig i virusreplikativ fas (inom 7 dagar från symtomdebut ,lågt Ct-värde)	<ol style="list-style-type: none"> Monoklonala antikroppar, se ovan. OBS! endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel eller, Inf. Remdesivir (Veklury) 5 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 4 dagar) eller, T. Molnupiravir (Lagevrio) 5 dagar (200 mg, 4x2).
Patient i inflammationsfas , dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, neutrofil/lymfocytkvot). (oftast >7 dagar sedan symtomdebut)	<ol style="list-style-type: none"> T. eller iv Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar (alt betametason 6 mg 1x1)
Patient i inflammationsfas, dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex utbredda lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, neutrofil/lymfocytkvot) samt tecken på utveckling av svår respiratorisk svikt, dvs betydande eller snabbt stigande syrgasbehov för att upprätthålla saturationsmål.	<ol style="list-style-type: none"> Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar (alt betametason 6 mg 1x1) SAMT överväg tillägg av: Tocilizumab (8 mg/kg; upp till 800 mg) som engångsdos, eller JAK-hämmaren baricitinib (4 mg x 1 upp till 14 dagar)

Andningsstöd och syrgasbehandling

Syrgasbehandling är aktuellt för patienter med hypoxi på grund av akut respiratorisk svikt och rekommenderas vid saturationsnivå <93 %. Målsaturation är 92–96 % hos lungfriska och 88–92 % hos patienter med underliggande lungsjukdom, exempelvis KOL. Denna målsaturation gäller i frånvaro av pågående ischemi. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimpa, olika typer av mask, höglödesgrimpa (HFNC) eller med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling. Syrgasbehandling med HFNC är ett effektivt ventilationsstöd som tolereras väl av patienten. Gasblandningen ges med höga flöden vilket skapar en PEEP-effekt och den aktiva befuktningen främjar ciliefunktion och sekretmobilisering (206). HFNC har vid tidigt insatt behandling (<6h) av måttlig till svår respiratorisk svikt på grund av covid-19 visats innebära lägre risk för intubation och kortare tid till klinisk återhämtning jämfört med konventionell syrgasbehandling (207). Måttlig respiratorisk svikt definierades i studien som $(PaO_2/FiO_2 < 200)$ vilket motsvarar ungefär 3L syrgas/min för att upprätthålla minst 92% SaO₂. En RCT som jämfört HFNC och NIV vid intensivvårdad covid-19 visade inga signifikanta skillnader avseende det primära utfallsmåttet dagar utan andningsstöd under 28 dagar. HFNO rekommenderas framför NIV då det är vältolererat och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid måttlig till svår hypoxisk respiratorisk svikt.

Nationella riktlinjer avseende intubation, respiratorbehandling, trakeotomi och trakeostomivård finns åtkomliga via Svensk förening för Anestesi och Intensivvårds hemsida och för trakeostomivård direkt via <https://lof.se/patientsakerhet/vara-projekt/nationella-rekommendationer-for-trakeotomi>

Patienter med syrgasbehandling skall regelbundet kontrolleras avseende perifer saturation SaO₂ och andningsfrekvens. När patienter med hypoxisk svikt behandlas med höga syrgasnivåer >50% FiO₂ utanför intensivvården är det nödvändigt med täta kontroller av perifer saturation alternativt kontinuerlig övervakning eftersom vissa personer försämras mycket snabbt. Kontroll av arteriell blodgas bör ske enligt lokala riktlinjer.

Strikta saturationsmål för patienter i konvalescensfas och vid ansträngning är svåra att definiera då O₂-saturation endast är en parameter som måste ingå i en samlad bedömning men det är rimligt att lägre saturationsnivåer (88–92 %) hos tidigare hjärt-/lungfriska tillfälligt kan tillåtas vid ansträngning och mobilisering i konvalescensfas.

Bedömning/rekommendation: Syrgasbehandling ska styras efter målsaturationsnivåer. För lungfriska gäller intervallet SaO₂ 92–96 %. Lägre värden (SaO₂ 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.

Fysioterapi och positionering vid svår covid-19

Fysioterapeutiska och arbetsterapeutiska insatser är viktiga för optimering av patienternas andningsarbete (och lungornas ventilation) i det akuta skedet av covid-19-inducerad pneumonit (208, 209). Åtgärder är t ex råd om andningsövningar, tidig mobilisering och frekventa lägesändringar inklusive sittande/halvsittande och sidolägen. 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 (210) (211). Andningsträningshjälpmedel som PEP-flöjt/System-22 är användbara, framförallt efter det mest akuta skedet.

Antibiotika

Till skillnad från vid till exempel influensa har tidiga bakteriella sekundärinfektioner visat sig vara ovanliga vid covid-19 medan användningen av antibiotika varit omfattande (160). En metaanalys av sammanlagt 6716 patienter i USA, Europa och Kina visade på <4% samtidig bakteriell co-infektion vid inläggning på sjukhus.(212)

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 (161, 162)<https://paperpile.com/c/VK1vku/zNcEr+3SSAU>. Trombosprofylax, huvudsakligen med lågmolekylärt heparin, ger en mortalitetsreduktion vid allvarlig sjukdom (149, 213). Det är viktigt att beakta blödningsrisker – i en retrospektiv genomgång av 92 IVA-vårdade patienter konstaterades hos 40% förekomst av tromboembolism, men även hos 21% förekomst av blödning som kopplades till högre dos av antikoagulation (214).

I december 2020 avbröts antikoagulationsdelen i tre samverkande större randomiserade studier (REMAP-CAP, ACTIV-4 och ATTAC), med fulldos heparin i förtid pga utebliven effekt hos kritiskt sjuka covid-19 patienter. Den gemensamma analysen har pekat på att initialt given terapeutisk dos antikoagulation hos akut men icke kritiskt sjuka patienter minskar kommande behov av organsupport inklusive mekanisk ventilation (215). Däremot sågs ingen mortalitetsvinst eller tidsreduktion av mekanisk organsupport hos redan kritiskt sjuka patienter med organsupport (216). 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 (217).

En större metaanalys av sju randomiserade studier (som inkluderar ovan nämnda studier) innefattande 5154 patienter med en medianuppföljningstid på 33 dagar, konkluderar att standarddos av profylax rekommenderas i alla sjukhusvårdade patientgrupper då mortalitet inte reduceras av högre dosering medan däremot risk för blödningskomplikationer ökar (218)

Vid syrgaskrävande sjukdom med mild/måttlig/kraftig inflammation i luftvägar rekommenderas sedvanlig dos av trombosprofylax, i första hand i form av lågmolekylärt heparin (LMWH) subcutant, tex dalteparin 5000 IEx1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IEx1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex trc<50x10⁹/L). Vid misstanke om eller verifierad trombos i lungkärnen väljs behandlingsdos.

Vid pågående behandling med icke-vitamin-K-beroende orala antikoagulantia (DOAK/NOAK)-preparat kan patienter med mild/måttlig sjukdom kvarstå på denna eller byta till LMWH. Vid svårare sjukdom med ökad inflammation går man vanligtvis över till LMWH då randomiserade studier för trombosprofylax hos kritiskt sjuka patienter enbart föreligger för heparinpreparat (219). De patienter

som redan står på lågdos ASA bedömer de flesta riktlinjer att det är rimligt att fortsätta med det även med samtidig tromboprofylax för covid-19. Inom ramen för RECOVERY-studien randomiserades 7351 patienter till tillägg av 150 mg ASA jämfört med 7541 patienter som erhöll enbart standardbehandling, vilket innefattade bl a steroider i 90 % och någon form av antikoagulationsbehandling i 94% av fallen. Ingen skillnad observerades i mortalitet eller progress till mekanisk ventilation. Däremot var medianvårdtiden förkortad med ett dygn och 1% ökning av patienter som skrevs ut levande efter 28 dagar. Tromboemboliska händelser och blödningskomplikationer ökade med enbart 0,6% i båda grupperna (220).

Det finns inte säker kunskap om optimal duration av tromboprofylax. I en studie följdes 4906 patienter, i medeltal 92 dagar, efter utskrivning efter inläggande vård. 13% erhöll profylax efter utskrivning vilket reducerade risk för komposit outcome av tromboemboliska komplikationer och död med 46%, men duration av profylaxen angavs inte i artikeln (221). I en brasiliansk studie randomiserades 320 patienter till förlängd profylax med rivaroxaban i 35 dagar eller placebo vid utskrivning från sjukhus, där man såg en relativ riskminskning på 33% av tromboembolisk komplikation (från 9% till 3%)(222). Svenska regionala riktlinjer rekommenderar i regel 10-14 dagars behandling efter syrgasfrihet eller hemgång från sjukhus vid milda/måttliga symptom och ca 4 veckor vid svårare sjukdom (vanligtvis IVA/mechanisk ventilation). Förlängd tromboprofylax 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 (223) . Uppdatering sker fortlöpande.

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

Antiviral terapi

Veklury (remdesivir)

Remdesivir är en nukleotid analog med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus (224) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (225).

Två större randomiserade studier av behandling med remdesivir vs placebo har publicerats. I "Adaptive COVID-19 Treatment Trial" (ACTT-1) randomiserades totalt 1 062 patienter till remdesivir eller placebo och patienter som fick remdesivir förbättrades kliniskt efter i median 10 dagar jämfört med 15 dagar i placeboarmen ($p < 0,001$). Studien visade också en icke-signifikant trend mot lägre 15-dagars-mortalitet (6,7 % för remdesivir vs 11,9 % för placebo) och 29-dagarsmortalitet (11,4 % vs 15,2 %). Effekten var särskilt tydlig för patienter med syrgasbehov där också mortaliteten var signifikant lägre i remdesivirarmen än i placeboarmen medan ingen signifikant skillnad mellan armarna kunde visas för patienter med högflödessyrgas eller respiratorbehandling (226) (227). Inga virologiska data från studien har ännu offentliggjorts. I WHO:s Solidarity Trial randomiserades totalt 2 743 patienter till remdesivir och 2 708 kontroller fick endast lokal "standard of care". Studien som huvudsakligen genomfördes i medelinkomstländer var ej blindad och inkluderade också flera andra behandlingsalternativ . Den kliniska karaktäriseringen och uppföljningen av patienterna var begränsad. Ingen signifikant skillnad i 28-dagarsmortalitet kunde påvisas. I den grupp som hade syrgasbehandling vid inklusion (låg- eller högflöde) men inte respiratorbehandling ($n=3 639$) var

Lagevrio (molnupiravir)

Molnupiravir är en oral prodrug till nukleosiden N-hydroxycytidin (NHC) som inducerar sk. "viral error catastrophe" där successiv ackumulation av mutationer leder till inhibition av virusreplikationen. Molnupiravir har bred antiviral in vitro-effekt mot RNA-virus inklusive mot olika SARS-CoV-2-varianter och har visat sig reducera virusnivåerna snabbare i övre luftvägar än placebo om det ges inom 7 dagar från symptomdebut (238).

Studien MOVE-IN som studerade effekten av molnupiravir hos sjukhusvårdade patienter med covid-19 avbröts i förtid då data från en interimsanalys indikerade att molnupiravir sannolikt inte skulle visa klinisk fördel gentemot placebo. I MOVE-OUT studerades icke sjukhusvårdade patienter med hög risk för allvarlig covid-19 och med högst 5 dagars symptomduration. Vid analys av hela studiepopulationen (n=1408) sågs en absolut riskreduktion för behov av sjukhusvård eller död på 3,0% (p=0,02), från 9,7% (68/699) i placeboarmen till 6,8% (48/709) i molnupiravirarmen, motsvarande en relativ riskreduktion på 30% (relativ risk 0,70, CI95% 0,49-0,99). Nio dödsfall rapporterades i placebogruppen och ett i molnupiravirgruppen (relativ riskreduktion 89% (CI95 14-99)(239)). Molnupiravir genomgår för närvarande löpande granskning av EMA. Det finns en generell licens omfattande specialistkliniker inom infektionssjukdomar godkänd av läkemedelsverket men läkemedlet är ännu inte tillgängligt i Sverige.

Molnupiravir doseras 200 mg 4 x 2 i 5 dagar per os. Substansen har visat sig vara potentiellt mutagen i delande däggdjursceller in vitro (240) medan in vivo genotoxicitetstester på bl.a. transgena råttor varit negativa. Det finns en kvarstående osäkerhet om potentiella långtidsmutagena effekter och det har därför föreslagits att användningen av molnupiravir initialt bör begränsas till personer >50 år (241).

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

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir)

Nirmatrelvir är en hämmare av SARS-COV-2 3CL proteas och ges tillsammans med ritonavir, som är en mycket potent hämmare av CYP3A4, för att erhålla bättre terapeutiska koncentrationer. I en fas 2-3-studie, Evaluation of Protease Inhibition for COVID-19 in High-Risk Patients (EPIC-HR), jämfördes effekten av nirmatrelvir/r med placebo hos icke sjukhusvårdade patienter med risk för allvarlig covid-19. Preliminära resultat efter analys av samtliga 2246 inkluderade patienter visade en minskad risk för sjukhusvård eller död med 88% jämfört med placebo om Paxlovid gavs inom 5 dagar från symptomdebut, från 66/1046 (6.3%, varav 12 dödsfall) i placeboarmen till 8/1039; (0.8%, inga dödsfall), p<0,0001, i Paxlovidarmen. Motsvarande riskreduktion var 89% (44/682 vs 5/697), p<0,0001, om Paxlovid gavs inom 3 dagar efter första symtom. I denna studie såg man även en minskning av baseline viral load i aktiv arm dag 5 (242). I en annan studie av vaccinerade patienter med riskfaktorer och ovaccinerade standardriskpatienter (EPIC-SR) sågs en mindre uttalad effekt på risk för sjukhusvård eller död. Dessa data har endast presenterats i press release från tillverkaren än så länge (243).

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

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

Nirmatrelvir/ritonavir dosjusteras vid nedsatt njurfunktion och är kontraindicerat vid GFR <30ml/min.

112. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DK, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Euro Surveill.* 2020;25(3).
113. Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays Using Seven Different Primer-Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020;58(6).
114. Lieberman JA, Pepper G, Naccache SN, Huang ML, Jerome KR, Greninger AL. Comparison of Commercially Available and Laboratory-Developed Assays for In Vitro Detection of SARS-CoV-2 in Clinical Laboratories. *J Clin Microbiol.* 2020;58(8).
115. Badu K, Oyebola K, Zahouli JZB, Fagbamigbe AF, de Souza DK, Dukhi N, et al. SARS-CoV-2 Viral Shedding and Transmission Dynamics: Implications of WHO COVID-19 Discharge Guidelines. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:648660.
116. Jarrom D, Elston L, Washington J, Prettyjohns M, Cann K, Myles S, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evid Based Med.* 2022;27(1):33-45.
117. Iwasaki A. What reinfections mean for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):3-5.
118. Eggink D, Andeweg SP, Vennema H, van Maarseveen N, Vermaas K, Vlaemyntck B, et al. Increased risk of infection with SARS-CoV-2 Omicron BA.1 compared with Delta in vaccinated and previously infected individuals, the Netherlands, 22 November 2021 to 19 January 2022. *Euro Surveill.* 2022;27(4).
119. Signorini L, Dolci M, Castelnuovo N, Crespi L, Incorvaia B, Bagnoli P, et al. Longitudinal, virological, and serological assessment of hospitalized COVID-19 patients. *J Neurovirol.* 2022.
120. Liu Y, Liao W, Wan L, Xiang T, Zhang W. Correlation Between Relative Nasopharyngeal Virus RNA Load and Lymphocyte Count Disease Severity in Patients with COVID-19. *Viral Immunol.* 2021;34(5):330-5.
121. Yu X, Sun S, Shi Y, Wang H, Zhao R, Sheng J. SARS-CoV-2 viral load in sputum correlates with risk of COVID-19 progression. *Crit Care.* 2020;24(1):170.
122. Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, Nilsson S, Andersson LM, Lindh M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis.* 2021;223(1):15-8.
123. Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, Hammas B, Grabbe M, Dillner J, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA in Serum as Predictor of Severe Outcome in Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2021;73(9):e2995-e3001.
124. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable Serum Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load (RNAemia) Is Closely Correlated With Drastically Elevated Interleukin 6 Level in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(8):1937-42.
125. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, Rosenthal A, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020;11(1):5493.
126. Bermejo-Martin JF, Gonzalez-Rivera M, Almansa R, Micheloud D, Tedim AP, Dominguez-Gil M, et al. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19. *Crit Care.* 2020;24(1):691.
127. ECDC. VOC SARS-CoV-2 variants of concern as of 13 January 2022 (europa.eu)
128. Folkhälsomyndigheten. SARS-Cov-2 – mikrobiell övervakning. Accessed 5th March 2022. 2022.
129. Wang H, Jean S, Eltringham R, Madison J, Snyder P, Tu H, et al. Mutation-Specific SARS-CoV-2 PCR Screen: Rapid and Accurate Detection of Variants of Concern and the Identification of a Newly Emerging Variant with Spike L452R Mutation. *J Clin Microbiol.* 2021;59(8):e0092621.
130. Bruel T, Hadjadj J, Maes P, Planas D, Seve A, Staropoli I, et al. Serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron sublineages BA.1 and BA.2 in patients receiving monoclonal antibodies. *Nat Med.* 2022.

131. Dinnes J, Deeks JJ, Adriano A, Berhane S, Davenport C, Dittrich S, et al. Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD013705.
132. Wagenhauser I, Knies K, Rauschenberger V, Eisenmann M, McDonogh M, Petri N, et al. Clinical performance evaluation of SARS-CoV-2 rapid antigen testing in point of care usage in comparison to RT-qPCR. *EBioMedicine.* 2021;69:103455.
133. Brummer LE, Katzenschlager S, Gaeddert M, Erdmann C, Schmitz S, Bota M, et al. Accuracy of novel antigen rapid diagnostics for SARS-CoV-2: A living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003735.
134. Barreiro P, San-Roman J, Carretero MM, Candel FJ. Infection and infectivity: Utility of rapid antigen tests for the diagnosis of COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34 Suppl 1:46-8.
135. De Marinis Y, Pesola AK, Soderlund Strand A, Norman A, Pernow G, Alden M, et al. Detection of SARS-CoV-2 by rapid antigen tests on saliva in hospitalized patients with COVID-19. *Infect Ecol Epidemiol.* 2021;11(1):1993535.
136. Adamson B SR, Wyllie AL, Premrsirut P. Discordant SARS-CoV-2 PCR and Rapid Antigen Test Results When Infectious: A December 2021 Occupational Case Series. *medRxiv* 2022010422268770. 2022.
137. Karlsson MA, T. Hög andel falskt negativa resultat med snabbtester för Covid-19: En sammanställning baserad på externkontroller för SARS-CoV-2 från Equalis. .
138. Frediani JK, Levy JM, Rao A, Bassit L, Figueroa J, Vos MB, et al. Multidisciplinary assessment of the Abbott BinaxNOW SARS-CoV-2 point-of-care antigen test in the context of emerging viral variants and self-administration. *Sci Rep.* 2021;11(1):14604.
139. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. *Immunity.* 2020;52(6):910-41.
140. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2027-34.
141. Fenwick C, Croxatto A, Coste AT, Pojer F, Andre C, Pellaton C, et al. Changes in SARS-CoV-2 Spike versus Nucleoprotein Antibody Responses Impact the Estimates of Infections in Population-Based Seroprevalence Studies. *J Virol.* 2021;95(3).
142. Lumley SF, O'Donnell D, Stoesser NE, Matthews PC, Howarth A, Hatch SB, et al. Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers. *N Engl J Med.* 2021;384(6):533-40.
143. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang ML, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol.* 2020;58(11).
144. Weisberg SP, Connors TJ, Zhu Y, Baldwin MR, Lin WH, Wontakal S, et al. Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum. *Nat Immunol.* 2021;22(1):25-31.
145. Narasimhan M, Mahimainathan L, Araj E, Clark AE, Markantonis J, Green A, et al. Clinical Evaluation of the Abbott Alinity SARS-CoV-2 Spike-Specific Quantitative IgG and IgM Assays among Infected, Recovered, and Vaccinated Groups. *J Clin Microbiol.* 2021;59(7):e0038821.
146. Irsara C, Egger AE, Prokop W, Nairz M, Locker L, Sahanic S, et al. Clinical validation of the Siemens quantitative SARS-CoV-2 spike IgG assay (sCOVG) reveals improved sensitivity and a good correlation with virus neutralization titers. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):1453-62.
147. Bonelli F, Blocki FA, Bunnell T, Chu E, De La OA, Grenache DG, et al. Evaluation of the automated LIAISON((R)) SARS-CoV-2 TrimericS IgG assay for the detection of circulating antibodies. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(8):1463-7.
148. Kristiansen PA, Page M, Bernasconi V, Mattiuzzo G, Dull P, Makar K, et al. WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin. *Lancet.* 2021;397(10282):1347-8.
149. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506.

150. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-90.
151. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
152. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
153. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, Marder EP, Raz KM, El Burai Felix S, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(24):759-65.
154. Nyberg T, Twohig KA, Harris RJ, Seaman SR, Flannagan J, Allen H, et al. Risk of hospital admission for patients with SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: cohort analysis. *BMJ.* 2021;373:n1412.
155. Bager P, Wohlfahrt J, Fonager J, Rasmussen M, Albertsen M, Michaelsen TY, et al. Risk of hospitalisation associated with infection with SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in Denmark: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(11):1507-17.
156. Wahlström EB, D; Bennet Bark, AM; Walther, S; Hanberger, H; Strålin, K. Disease severity related to VOC dominance in unvaccinated SARS-CoV-2 positive adults without risk factors in Sweden. *medRxiv.* 2022.
157. Strålin K WE, Walther S, Bennet-Bark AM, Heurgren M, Lindén T, Holm J, Hanberger H. Second wave mortality among patients hospitalised for COVID-19 in Sweden: a nationwide observational cohort study. *medRxiv* 2021 Mar 31;2021032921254557.
158. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 2022;327(6):583-4.
159. Kahn FB, C; Moghdazzi, M; Rasmussen, M; Malmqvist, U; Inghammar, M; Björk, J. Risk of severe COVID-19 from the Delta and Omicron variants in relation to vaccination status, sex, age and comorbidities – surveillance results from southern Sweden. *Medrxiv* 2022020322270389v1. 2022.
160. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):2459-68.
161. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184-6.
162. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148-50.
163. WHO. Living guidance for clinical management of COVID-19. World Health Organization; 2021.
164. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430-6.
165. Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, Rosenblum HG, Belay B, Ko JY, et al. Underlying Medical Conditions and Severe Illness Among 540,667 Adults Hospitalized With COVID-19, March 2020-March 2021. *Prev Chronic Dis.* 2021;18:E66.
166. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-80 e8.
167. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med.* 2020;217(6).

168. Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* 2020;26(6):845-8.
169. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell.* 2020;38(5):661-71 e2.
170. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369(6504):718-24.
171. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science.* 2020;370(6515).
172. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S, Hoagland D, Moller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;181(5):1036-45 e9.
173. McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(7):e437-e45.
174. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27(1):28-33.
175. Berntson L, von Seth M, Bulow Anderberg S, Akerstrom T, Kurland S. [Rare but potentially life-threatening - Multisystem inflammatory syndrome in adults - a case description]. *Lakartidningen.* 2021;118.
176. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents With Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared With Severe Acute COVID-19. *JAMA.* 2021;325(11):1074-87.
177. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-15.
178. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-32.
179. Liu T, Wu D, Yan W, Wang X, Zhang X, Ma K, et al. Twelve-month systemic consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a prospective cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2021.
180. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. World Health Organization; 2021.
181. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021;374:n1648.
182. Huang Y, Tan C, Wu J, Chen M, Wang Z, Luo L, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res.* 2020;21(1):163.
183. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, et al. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers. *JAMA.* 2021;325(19):2015-6.
184. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1373-82.
185. Chevinsky JR, Tao G, Lavery AM, Kukiela EA, Click ES, Malec D, et al. Late Conditions Diagnosed 1-4 Months Following an Initial Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Encounter: A Matched-Cohort Study Using Inpatient and Outpatient Administrative Data-United States, 1 March-30 June 2020. *Clin Infect Dis.* 2021;73(Suppl 1):S5-S16.
186. Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, Berry S, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):43-55.

187. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, Ballouz T, Menges D, Hasler S, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022;13(1):446.
188. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier CML, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022;23(2):210-6.
189. Socialstyrelsen. Postinfektiöst tillstånd efter covid-19 [Internet]. [cited 2021 Jul 6]. 2021.
190. Socialstyrelsen. Postcovid – kvarstående eller sena symtom efter covid-19 Stöd till beslutsfattare och personal i hälso- och sjukvården (del 2) [Internet]. [cited 2021 Jul 20]. . 2021.
191. radiologi Sffm. Covid-19. Accessed 8 March 2022.
192. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology.* 2020;296(2):E72-E8.
193. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, et al. Time Course of Lung Changes at Chest CT during Recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology.* 2020;295(3):715-21.
194. Bernheim A, Mei X, Huang M, Yang Y, Fayad ZA, Zhang N, et al. Chest CT Findings in Coronavirus Disease-19 (COVID-19): Relationship to Duration of Infection. *Radiology.* 2020;295(3):200463.
195. Ahlstrand E, Cajander S, Cajander P, Ingberg E, Lof E, Wegener M, et al. Visual scoring of chest CT at hospital admission predicts hospitalization time and intensive care admission in Covid-19. *Infect Dis (Lond).* 2021;53(8):622-32.
196. Ingberg E, Ahlstrand E, Cajander P, Lof E, Sundqvist M, Wegener M, et al. RT-PCR cycle threshold value in combination with visual scoring of chest computed tomography at hospital admission predicts outcome in COVID-19. *Infect Dis (Lond).* 2022:1-10.
197. Colombi D, Villani GD, Maffi G, Risoli C, Bodini FC, Petrini M, et al. Qualitative and quantitative chest CT parameters as predictors of specific mortality in COVID-19 patients. *Emerg Radiol.* 2020;27(6):701-10.
198. Gregory J, Raynaud L, Galy A, Corre F, Bijot JC, Nguyen Y, et al. Extension of COVID-19 pulmonary parenchyma lesions based on real-life visual assessment on initial chest CT is an independent predictor of poor patient outcome. *Infect Dis (Lond).* 2020;52(11):838-40.
199. 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;58(7):1021-8.
200. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1131-4.
201. Atallah NJ, Warren HM, Roberts MB, Elshaboury RH, Bidell MR, Gandhi RG, et al. Baseline procalcitonin as a predictor of bacterial infection and clinical outcomes in COVID-19: A case-control study. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262342.
202. Pitre T, Jones A, Su J, Helmeczi W, Xu G, Lee C, et al. Inflammatory biomarkers as independent prognosticators of 28-day mortality for COVID-19 patients admitted to general medicine or ICU wards: a retrospective cohort study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(6):1573-82.
203. Yang Q, Li J, Zhang Z, Wu X, Liao T, Yu S, et al. Clinical characteristics and a decision tree model to predict death outcome in severe COVID-19 patients. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):783.
204. Hammarsten O, Ljungqvist P, Redfors B, Wernbom M, Widing H, Lindahl B, et al. The ratio of cardiac troponin T to troponin I may indicate non-necrotic troponin release among COVID-19 patients. *Clin Chim Acta.* 2022;527:33-7.
205. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ.* 2020;369:m1443.

206. Seo H, Kim SH, Choi JH, Hong JY, Hwang JH. Effect of heated humidified ventilation on bronchial mucus transport velocity in general anaesthesia: a randomized trial. *J Int Med Res.* 2014;42(6):1222-31.
207. Ospina-Tascon GA, Calderon-Tapia LE, Garcia AF, Zarama V, Gomez-Alvarez F, Alvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(21):2161-71.
208. Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, Onoda K, Maruyama H, Hu C, et al. Summary of respiratory rehabilitation and physical therapy guidelines for patients with COVID-19 based on recommendations of World Confederation for Physical Therapy and National Association of Physical Therapy. *J Phys Ther Sci.* 2020;32(8):545-9.
209. Thomas P, Baldwin C, Beach L, Bissett B, Boden I, Cruz SM, et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting and beyond: an update to clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2022;68(1):8-25.
210. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res.* 2020;7(1).
211. Thompson AE, Ranard BL, Wei Y, Jelic S. Prone Positioning in Awake, Nonintubated Patients With COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure. *JAMA Intern Med.* 2020;180(11):1537-9.
212. Westblade LF, Simon MS, Satlin MJ. Bacterial Coinfections in Coronavirus Disease 2019. *Trends Microbiol.* 2021;29(10):930-41.
213. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18(5):1094-9.
214. Fraise M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefeve G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care.* 2020;24(1):275.
215. Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, Neal MD, McVerry BJ, Nicolau JC, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790-802.
216. Goligher EC, Bradbury CA, McVerry BJ, Lawler PR, Berger JS, Gong MN, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):777-89.
217. Lopes RD, de Barros ESPGM, 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;397(10291):2253-63.
218. Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, Franchi F, Rollini F, Bikdeli B, et al. Safety and efficacy of different prophylactic anticoagulation dosing regimens in critically and non-critically ill patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021.
219. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020;158(3):1143-63.
220. Recovery.Collaborative.Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2022;399(10320):143-51.
221. Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood.* 2021;137(20):2838-47.
222. Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, Aguiar VCR, Spyropoulos AC, de Oliveira CCC, et al. Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after

- hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2022;399(10319):50-9.
223. Hemostas SSfTo. Trombosprofylax vid covid-19 infektion [Internet]. Accessed 8 March 2022.
 224. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2).
 225. Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, Sia SF, Chen D, Hui KPY, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104786.
 226. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1827-37.
 227. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813-26.
 228. WHO.Solidarity.Trial.Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511.
 229. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209-21.
 230. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78.
 231. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324(11):1048-57.
 232. Ali K, Azher T, Baqi M, Binnie A, Borgia S, Carrier FM, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2022.
 233. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Accessed 8 March 2022.
 234. Läkemedelsverket. Veklury (remdesivir). Accessed 8 March 2022.
 235. 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;11(1):6385.
 236. Kajova M, Kekalainen E, Anttila VJ, Paajanen J. Successful treatment with a short course of remdesivir in a case of prolonged COVID-19 in a lymphoma patient. *Infect Dis (Lond)*. 2022:1-5.
 237. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305-15.
 238. Fischer WA, 2nd, Eron JJ, Jr., Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. A phase 2a clinical trial of molnupiravir in patients with COVID-19 shows accelerated SARS-CoV-2 RNA clearance and elimination of infectious virus. *Sci Transl Med*. 2022;14(628):eabl7430.
 239. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509-20.
 240. Zhou S, Hill CS, Sarkar S, Tse LV, Woodburn BMD, Schinazi RF, et al. beta-d-N4-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-9.
 241. Swanstrom R, Schinazi RF. Lethal mutagenesis as an antiviral strategy. *Science*. 2022;375(6580):497-8.
 242. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.

243. Pfizer Announces Additional Phase 2/3 Study Results Confirming Robust Efficacy of Novel COVID-19 Oral Antiviral Treatment Candidate in Reducing Risk of Hospitalization or Death. 2022.
244. 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;325(7):632-44.
245. 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;384(3):238-51.
246. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(23):e81.
247. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941-50.
248. Recovery.Collaborative.Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665-76.
249. Group A-TL-CS, Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(10):905-14.
250. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan KC, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1184-95.
251. EMA. Ronapreve. 2021 [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>. European Medicines Agency; 2021.
252. EMA. EMA recommends authorisation of COVID-19 medicine Evusheld. 2022.
253. Montgomery H, Hobbs FDR, Padilla F, Arbetter D, Templeton A, Seegobin S, et al. Efficacy and safety of intramuscular administration of tixagevimab-cilgavimab for early outpatient treatment of COVID-19 (TACKLE): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022.
254. Planas D, Saunders N, Maes P, Guivel-Benhassine F, Planchais C, Buchrieser J, et al. Considerable escape of SARS-CoV-2 Omicron to antibody neutralization. *Nature*. 2021.
255. Iketani S, Liu L, Guo Y, Liu L, Chan JF, Huang Y, et al. Antibody evasion properties of SARS-CoV-2 Omicron sublineages. *Nature*. 2022.
256. VanBlargan LA, Errico JM, Halfmann PJ, Zost SJ, Crowe JE, Jr., Purcell LA, et al. An infectious SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron virus escapes neutralization by therapeutic monoclonal antibodies. *Nat Med*. 2022.
257. Case JBM, S; Errico J, Chong Z et al. Resilience of S309 and AZD7442 monoclonal antibody treatments against infection by SARS-CoV-2 Omicron lineage strains. *bioRxiv*. 2022.
258. Simonovich VA, Burgos Prats LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-29.
259. Libster R, Perez 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;384(7):610-8.
260. 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;384(11):1015-27.
261. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1951-60.

262. Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, Valk SJ, Kimber C, Dorando E, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;5:CD013600.
263. Hung IF, Lung KC, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu MY, 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;395(10238):1695-704.
264. 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.* 2020;5(49).
265. 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;19(2):181-93.
266. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. *Cell Host Microbe.* 2016;19(2):139-41.
267. 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;18(10):1104-16.
268. 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;382(19):1787-99.
269. 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;9(2):196-206.
270. 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;25:100478.
271. 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;71(15):732-9.
272. 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;14(1):72-3.
273. 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;1(1):114-27 e3.
274. 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;3(4):e208857.
275. 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;383(21):2030-40.
276. 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;383(6):517-25.
277. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(14):1426-35.
278. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100849.

279. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
280. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Almekhlafi GA, Hussein MA, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-67.
281. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020.
282. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):18.
283. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):934-43.
284. Fang X, Mei Q, Yang T, Li L, Wang Y, Tong F, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect.* 2020;81(1):147-78.
285. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short-Course Corticosteroids in Hospitalized Patients With COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020;71(16):2114-20.
286. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1063.
287. 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;384(8):693-704.
288. Group WHOREAfC-TW, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330-41.
289. Granholm A, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. *Intensive Care Med.* 2022;48(1):45-55.
290. Covid.Steroid.Trial.Group, Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA.* 2021;326(18):1807-17.
291. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med.* 2020;15(8):489-93.
292. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(7):763-72.
293. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. *Lancet.* 2021;398(10303):843-55.
294. Ezer N, Belga S, Daneman N, Chan A, Smith BM, Daniels SA, et al. Inhaled and intranasal ciclesonide for the treatment of covid-19 in adult outpatients: CONTAIN phase II randomised controlled trial. *BMJ.* 2021;375:e068060.
295. Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, Morse CG, Phipatanakul W, Koster DJ, et al. Efficacy of Inhaled Ciclesonide for Outpatient Treatment of Adolescents and Adults With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2022;182(1):42-9.
296. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807.

297. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1407-18.
298. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2022.
299. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;385(5):406-15.
300. EMA. Roactemra (tocilizumab). Accessed 8 March 2022. 2021.
301. Investigators R-C, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502.
302. Recovery.Collaborative.Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45.
303. 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;2(6):e325-e31.
304. Bozzi G, Mangioni D, Minoia F, Aliberti S, Grasselli G, Barbetta 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;147(2):561-6 e4.
305. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(10):e690-e7.
306. EMA. Kineret (anakinra). Accessed 8 March 2022.
307. Corimuno.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;9(3):295-304.
308. Caricchio R, Abbate A, Gordeev I, Meng J, Hsue PY, Neogi T, et al. Effect of Canakinumab vs Placebo on Survival Without Invasive Mechanical Ventilation in Patients Hospitalized With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(3):230-9.
309. The REMAP-CAP Investigators. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab, and anakinra for critically ill patients with COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 immune modulation therapy domain randomized clinical trial.
310. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 2021;155(3):381-8.
311. 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;14(4):561-5.
312. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr.* 2021;60(1):545-8.
313. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;325(11):1053-60.
314. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017;356:i6583.

315. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(15):1520-30.
316. National Heart L, Blood Institute PCTN, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2529-40.
317. Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, Jo YH, Jang DH, Suh GJ, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2015-25.
318. Fowler AA, 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-70.
319. Fujii T, Luethi N, Young PJ, Frei DR, Eastwood GM, French CJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(5):423-31.
320. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendeheel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):20.
321. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutr Prev Health*. 2020;3(1):74-92.
322. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369.
323. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ, DeFilippis EM, Hennessey JA, Redfors B, et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):1325.
324. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, Moll-Bernardes RJ, Dos Santos TM, Mazza L, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(3):254-64.
325. Cohen JB, Hanff TC, William P, Sweitzer N, Rosado-Santander NR, Medina C, et al. Continuation versus discontinuation of renin-angiotensin system inhibitors in patients admitted to hospital with COVID-19: a prospective, randomised, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(3):275-84.
326. Bauer A, Schreinlechner M, Sappeler N, Dolejsi T, Tilg H, Aulinger BA, et al. Discontinuation versus continuation of renin-angiotensin-system inhibitors in COVID-19 (ACEI-COVID): a prospective, parallel group, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(8):863-72.
327. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1631-8.
328. Folkhälsomyndigheten. Covid-19-vaccination av barn från 12 år i Sverige – beslutsunderlag september 2021. 2021.
329. Gotzinger F, Santiago-Garcia B, Noguera-Julian A, Lanasa M, Lancella L, Calo Carducci FI, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9):653-61.
330. Parcha V, Booker KS, Kalra R, Kuranz S, Berra L, Arora G, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci Rep*. 2021;11(1):10231.

331. Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, Koirala A, Sharma K, Yeoh DK, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(1):39-45.
332. Pediatrics. AAo. Children and COVID-19: State-Level Data Report.
333. CDC. Demographic trend of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Accessed [February 04, 2022].
334. Folkhälsomyndigheten. Covid-19-vaccination av barn från 12 års ålder i Sverige, teknisk rapport.
335. Socialstyrelsen. Avlidna i covid-19. 2022.
336. Royal.College.of.Paediatrics.and.Child.Health. COVID-19 guidance for management of children admitted to hospital and non-hospitalised children at risk of severe disease. Accessed [February 05, 2022].
337. NIH. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. Accessed [February 05, 2022]. National Institutes of Health. .
338. Kahn R, Berg S, Berntson L, Berthold E, Brodin P, Backstrom F, et al. Population-based study of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 found that 36% of children had persistent symptoms. *Acta Paediatr*. 2022;111(2):354-62.
339. Covid-19 in Pregnancy; scientific studies. [Internet]. Available from: <https://ripe-tomato.org/2020/05/15/covid-19-in-pregnancy-101-onwards/>.
340. Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Soderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. *JAMA*. 2020;324(17):1782-5.
341. 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;370:m3320.
342. Norman M, Naver L, Soderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. *JAMA*. 2021;325(20):2076-86.
343. Covid-19 [Internet]. Kunskapscentrum.för.infektioner.under.graviditet. [cited 1 May 2022]. Available from: <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=46>.
344. Stock SJ, Carruthers J, Calvert C, Denny C, Donaghy J, Goulding A, et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. *Nat Med*. 2022.
345. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res*. 2020;8:8.
346. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-9.
347. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, et al. Six-month Follow-up Chest CT Findings after Severe COVID-19 Pneumonia. *Radiology*. 2021;299(1):E177-E86.
348. Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;87:34-9.
349. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complement Ther Clin Pract*. 2020;39:101166.
350. Li J, Xia W, Zhan C, Liu S, Yin Z, Wang J, et al. A telerehabilitation programme in post-discharge COVID-19 patients (TERECO): a randomised controlled trial. *Thorax*. 2021.
351. Socialstyrelsen. Nytt stöd för att möta ökat behov av rehabilitering efter covid-19. . 2020.
352. Socialstyrelsen. Rehabilitering i samband med covid-19 i primärvården. Cited 20 Mar 2022. 2020.
353. Socialstyrelsen. Rehabilitering i samband med covid-19 i slutenvården. 2020.
354. Socialstyrelsen. Rehabilitering i samband med covid-19 – stöd för planering. 2020.

355. Socialstyrelsen. Försäkringsmedicinskt beslutsstöd Covid-19 (inkl. de patienter som fått intensivvård med respiratorbehandling). 2021.
356. Ward CF, Figiel GS, McDonald WM. Altered Mental Status as a Novel Initial Clinical Presentation for COVID-19 Infection in the Elderly. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020;28(8):808-11.
357. Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;65:47-53.
358. Socialstyrelsen. Arbetsätt i kommunal hälso- och sjukvård vid covid-19. 2021.