

Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19

Version 5.0 mars 2023

framtaget av

Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	2
Introduktion	4
Processbeskrivning	4
Omfattning	4
Avgränsningar	4
Kunskapsutveckling och uppdatering	5
Deltagare	6
Viruset, SARS-CoV-2	7
Inkubationstid	7
Smittvägar	7
Vårdhygieniska åtgärder och bedömningar	8
Prevention genom organisation, arbetssätt och lokaler	8
Rekommendation	8
Smittsambetsbedömning och skyddsåtgärder vid vård av patient med misstänkt eller bekräftad covid-19	9
Smittsambetsbedömning	9
Skyddsåtgärder med hygienrutiner, personlig skyddsutrustning och source control	9
Ventilation av vårdrum för patient med covid-19	10
Aerosolgenererande procedurer	10
Utbrottshantering inom vård och omsorg.....	11
Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2	12
Bakgrund	12
RNA-påvisning (PCR).....	12
Antigenpåvisning	13
Antikroppspåvisning	13
Sekvensering.....	14
Klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning	15
Klinisk bild	15
Värdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom	16
Multisystemiskt inflammatoriskt syndrom	17
Radiologisk diagnostik.....	17
Laboriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård	17
Behandling	19
Behandling	20
Andningsstöd och syrgasbehandling.....	20
Antikoagulation.....	20
Antiviral terapi.....	21
Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir).....	21

Veklury (remdesivir).....	22
Lagevrio (molnupiravir).....	23
Monoklonala antikroppar	23
Konvalescentplasma.....	23
Dubbelbehandling med remdesivir och nirmatrelvir/ritonavir vid kronisk persisterande covid-19 hos patienter med immunsupprimerande tillstånd.....	24
Immunmodulerande behandling.....	24
Steroider	24
JAK-hämmare och interleukinhämmare.....	25
Covid-19 hos särskilda patientgrupper	27
COVID-19 hos barn	27
Uppföljning av patienter med covid-19	29
Vid utskrivning från sjukhus	29
Tack.....	30
Referenser	31

Introduktion

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

Processbeskrivning

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

Omfattning

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

Avgränsningar

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

Riktlinjerna omfattar inte covid-19 hos/vid:

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

Kunskapsutveckling och uppdatering

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

Målsättningen är att successivt integrera rekommendationer från andra 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.

Version 4.1 (20220921): Ändringar i avsnitt om antikoagulation och antiviral terapi.

Version 4.2 (221128): Ändringar i avsnitt om antiviral terapi.

Version 5.0 (20230309): 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. Sammankallande för vårdprogramgruppen har tillsammans med SILF:s styrelse bedömt att inget jäv föreligger som hindrar någon av medlemmarnas oberoende deltagande i vårdprogramgruppen. Jävsdeklarationerna kan tillgängliggöras i sin helhet efter förfrågan till 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 (Sammankallande) Sara Cajander, Med Dr, Överläkare, Infektion, Universitetssjukhuset, Örebro Magnus Gisslén, Professor, Överläkare, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg Hedvig Glans, Bitr. överläkare, sektionschef Huddinge, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (till och med oktober 2021) Piotr Nowak, Universitetslektor, Docent, Bitr. överläkare, Medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm (från och med december 2021) Katarina Niward, Adj. Universitetslektor, Med Dr, Överläkare, Infektionskliniken i Östergötland, Universitetssjukhuset i Linköping (från och med december 2021)

Föreningen för Klinisk Mikrobiologi: Martin Sundqvist (Sammankallande), Lena Serrander, Docent, Överläkare, Klinisk Mikrobiologi, Universitetssjukhuset i Linköping, Region Östergötland

Svenska Hygienläkarföreningen: Anders Johansson (Sammankallande) Carl-Johan Fraenkel, Med Dr, Överläkare, specialist i infektionssjukdomar och vårdhygien, Skånes universitetssjukhus, Region Skåne

Referensgruppen för Antiviral terapi (RAV), Jan Albert, Professor, Överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

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

Viruset, SARS-CoV-2

Covid-19 orsakas av coronaviruset SARS-CoV-2 och har sedan 2019 har spridit sig över världen. Viruset har huvudsakligen en tropism för luftvägsceller men kan även infektera celler i njurar, hjärta, kärl och gastrointestinalkanal (1). SARS-CoV-2 är ett betacoronavirus och är genetiskt mest likt SARS-CoV-1 som spreds 2003-2004 men därefter inte orsakat fler sjukdomsutbrott. Viruset muterar kontinuerligt, precis som andra RNA-virus, och nya varianter selekteras fram på grund av immunitet i befolkningen mot tidigare varianter (2).

Det har visat sig att två doser vaccin och/eller genomgången covid-19 ger god skyddseffekt mot allvarlig sjukdom och död oavsett vilken variant av SARS-CoV-2 som orsakar sjukdomen (3,4). Boosterdoserna ger ytterligare skyddseffekt (5,6,7). Med senare varianter av SARS-CoV-2 är reinfektion vanligare även relativt kort tid efter genomgången infektion, men ger oftast en mild infektion som inte kräver sjukhusvård (REF). Utvecklingen av nya virusvarianter har hittills lett till större smittsamhet, men inte högre virulens (8,9).

Inkubationstid

Medelinkubationstiden för SARS-CoV-2 (omicron) är 3-4 dagar men kan variera mellan 2-10 dagar (10).

Smittvägar

SARS-CoV-2 smittar framförallt via virusinnehållande droppar av luftvägssekret i olika storlekar som kommer från en smittad individs luftvägar och sedan, via luften, når en annan mottaglig individs luftvägar (11). Smitta via inhalation av dessa aerosoldroppar bedöms dominera som spridningsväg (11,12,13).

Virus har även detekterats i serum/helblod, feces och andra kroppsvätskor hos infekterade individer men potentialen för smittöverföring från dessa anses liten (11,12)

- **Smitta via inhalation (aerosolsmitta).**

Aerosoldroppar ($< 100 \mu\text{m}$) utsöndras från luftvägarna när vi andas, talar eller hostar. De mindre aerosoldropparna ($< 5 \mu\text{m}$) som kan röra sig med luftströmmar är vanligast och verkar också innehålla störst virusmängd (14,15,16). Evidensen talar för att inhalationssmitta dominerar som smittväg för Sars-Cov-2 (11,12,13). Inhalationssmitta kan ske på olika avstånd, men är vanligast på korta avstånd, 1-2 meter, från smittkällan där koncentrationen av infektiösa aerosoler är högst. Smittrisken avtar kraftigt med ökad fysisk distans (17). Denna smittväg kallas ibland "inhalationssmitta på kort avstånd" (18). Inhalationssmitta på längre avstånd är väl beskrivet men är ofta associerat med dåligt ventilerade lokaler, trängsel, långa expositionstider, särskilda luftströmmar eller ökad utsöndring från en högsmittsam individ (19).

- **Smitta via deposition (droppsmitta)**

Stora infektiösa droppar ($\geq 100 \mu\text{m}$) bildas fr.a vid hosta och nysning. Dessa droppar faller snabbt till golvet, oftast inom 2 meter. Droppsmitta via deposition är inte säkert dokumenterat och modeller talar för att ren depositionssmitta har liten betydelse för spridning av SARS-CoV-2 (20).

- **Kontaktsmitta**

Kontaktsmitta innebär att luftvägssekret med virus överförs till målorgan (öga/näsa/mun) via direkt eller indirekt kontakt (till exempel via händer eller föremål). Vid ytprovtagning i sjukhusmiljö har en ibland kraftig kontamination av olika ytor rapporterats (22,22,23). Viabelt virus på ytor utanför experimentell miljö verkar dock vara ovanligt (24,25,26). Kontaktsmitta via kontaminerade föremål är inte säkert dokumenterat (24). Djurmodeller och annan modellering talar för att kontaktsmitta är en mindre vanlig smittväg jämfört med inhalationssmitta (27,28).

Vårdhygieniska åtgärder och bedömningar

Prevention genom organisation, arbetsätt och lokaler

Rekommendation

- 1) Eliminera smittrisker när det är möjligt
 - a) Identifiera och isolera smittsamma patienter tidigt, överväg symptombaserad triagering av patientflöden vid hög risk för utbrott inom vården.
 - b) Informera om och möjliggör att anställda stannar hemma vid luftvägsinfektion.
 - c) Ta ställning till vilka besök/behandlingar som bör uppskjutas vid misstänkt eller verifierad smitta men ta också hänsyn till risker med uppskjutande.
- 2) Minska smittrisk med tekniska och fysiska åtgärder
 - a) Ventilation i vårdlokaler ska följa nationella rekommendationer om antal personer i lokalen och luftflöden, konsultera expertis inom ventilationsteknik och vårdhygien.
 - b) Tillse att antalet vådrum för vård av patienter med känd eller misstänkt infektion med luftvägsvirus är tillräckligt.
 - c) Tillse att vådrum är funktionella för vård av känt smittsamma patienter avseende trängsel och ventilationskapacitet.
 - d) Använd principen att fysiskt reducera smittrisk så nära smittkällan som möjligt, till exempel med punktutsug och filtreringsmetoder vid arbete i luftvägarna.
- 3) Erbjud vårdanställda och patienter vaccination
 - a) Erbjud anställda och patienter grundvaccination enligt nationell rekommendation.
 - b) Underlätta genomförandet av rekommenderade påfyllnadsdoser av vaccin.
- 4) Använd arbetsätt som minskar smittrisker
 - a) Stöd och kontrollera regelbundet följsamheten till basala hygienrutiner och användning av munskydd enligt gällande lokal rutin.
 - b) Säkerställ att anställda, besökare och patienter får information om och utbildning i vårdhygieniska rutiner.
 - c) Organisera lokaler med låg smittrisk för anställdas rast och återhämtning.
 - d) Tillse att städ- och rengöringsrutiner anpassade efter verksamheten följs.
- 5) Använd personlig skyddsutrustning korrekt
 - a) Tillse att det finns god tillgång till handdesinfektion, förkläden, 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 personlig skyddsutrustning för att skydda luftvägarna inklusive kirurgiskt munskydd och andningsskydd.
 - d) Tillse att anställda har utbildning på hur skyddsutrustning ska användas inklusive att utföra tillpassningstest av andningsskydd FFP2/FFP3.

Bakgrund

Organisation av arbetsätt, lokaler och teknik ingår i vårdhygieniska åtgärder för att förebygga smittsamma luftvägsinfektioner (29). Smitta på arbetsplatsen är en arbetsmiljörisk för anställda (30) samtidigt som det är en patientsäkerhetsrisk och bör hanteras sammanhållet. Riskbedömning för den verksamhet som bedrivs ska genomföras med deltagande av person som har kunskap, kompetens och erfarenhet av smittrisker vid infektioner med luftvägsvirus. Det finns brett internationellt konsensus om att förebygga arbetsmiljörisker och vårdhygieniska risker enligt rekommendationerna. Det saknas medicinska evidens från randomiserade interventionsstudier.

Smittsamhetsbedömning och skyddsåtgärder vid vård av patient med misstänkt eller bekräftad covid-19

Smittsamhetsbedömning

Rekommendation

Smittsamheten bedöms låg vid klinisk förbättring och feberfrihet.

På sjukhus och i andra känsliga miljöer kan en standardiserad smittsamhetsperiod på 5–7 dagar användas för beslut om isoleringsvård, förutsatt klinisk förbättring och feberfrihet.

Vid immunsuppression kan smittsamhetsperioden behöva förlängas och bör bedömas individuellt.

Bakgrund

Smittöverföring sker vanligen vid nära kontakt mellan personer i samband med symptomdebut då virusnivåerna i luftvägarna är som högst (29,31). Efter mer än en vecka är smitta ovanligt, virusnivåerna är oftast lägre och virus är svårt att odla (32).

Svår eller kritisk sjukdomsgrad, liksom immunsuppression, kan förlänga virusutsöndringen och odlingsbart virus har kunnat påvisas ända till minst 20 dagar efter symtomdebuten (32). Smittsamheten sjunker snabbt vid symptomregress. Klinisk bedömning av smittsamhet grundar sig på stabil klinisk förbättring med feberfrihet. På sjukhus och i andra känsliga miljöer kan en standardiserad smittsamhetsperiod på 5-7 dagar användas som, förutsatt klinisk förbättring och feberfrihet, medför att isoleringsvård sedan kan hävas (33). Vid kraftig immunsuppression görs en mer anpassad bedömning beroende på situation. Om smittsamhetsbedömningen har avgörande betydelse för handläggningen kan förnyat virusprov från övre luftvägar, med analys av ct-värde vara ett stöd vid immunsuppression (31).

Skyddsåtgärder med hygienrutiner, personlig skyddsutrustning och source control

Rekommendation

Arbeta enligt basala hygienrutiner för att förhindra att virus sprids till dig själv och andra.

Använd personlig skyddsutrustning med andningsskydd FFP2/FFP3 eller kirurgiskt munskydd vid arbete med patient/brukare med misstänkt eller verifierad smittsam covid-19.

Använd strategi med "source control" (kirurgiskt minskydd används av personal för att minska risk för smitta från personal till patienter/brukare). Gäller vårdmiljöer med personer med hög risk för allvarlig covid-19 under perioder med hög smittspridning enligt lokalt beslut.

Använd visir som täcker hela ansiktet ned till hakan alternativt skyddsglasögon vid vård av patient med misstänkt eller verifierad smittsam covid-19.

Bakgrund

Arbete med god följsamhet till basala hygienrutiner är en förutsättning för att personlig skyddsutrustning ska fungera och ge ytterligare skydd till bäraren (34). Experimentella studier och modellering har visat högre skyddseffekt av andningsskydd FFP2 eller FFP3 jämfört med kirurgiska munskydd (29). Icke-randomiserade observationsstudier under covid-19-pandemin har indikerat ökad skyddseffekt vid byte till andningsskydd jämfört med kirurgiskt munskydd i storleksordning 50–100% men med stora konfidensintervall och svårigheter att utesluta andra faktorer påverkan (35,36). Randomiserade kliniska studier av skyddseffekt för vårdpersonal mot att smittas med covid-19 eller influensa visar att skillnaden i skyddseffekt är relativt liten och olika studier har givit divergerande resultat (37,38,39,40,41,42). Resultaten är förenliga med att det är något svårare att få god följsamhet till användande av andningsskydd jämfört med kirurgiska munskydd, att under perioder med hög smittspridning i samhället smittas vårdpersonal även utanför arbetet samt att graden av immunitet bland vårdpersonal påverkar utfallet. WHO rekommenderar mot den

bakgrunden att i valet mellan kirurgiskt munskydd och andningsskydd ta hänsyn till vårdpersonalens egna värderingar, preferenser och uppfattningar om vilken utrustning som ger bäst skydd (43). Det finns evidens och internationell konsensus till stöd för source control i meningen 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" (38,43). Evidens av låg kvalitet stödjer att skydd för ansiktet med visir eller glasögon som enda skyddsåtgärd skyddar bäraren mot att smittas av respiratoriska virus inklusive SARS-CoV-2 (38).

Ventilation av vårdrum för patient med covid-19

Rekommendation

Vårdrum avsedda för vård av patient med smittsam covid-19 bör ha ett luftflöde på 60 liter/sekund och patient.

Bakgrund

Otillräcklig ventilation har visats vara associerat med ökad risk för smitta (19,44). För att reducera risken för smitta för personal som vårdar patienter med smittsam covid-19 samt minska risken för patienter och andra som visats i anslutande lokaler rekommenderas att vårdlokalerna har en god ventilation. Vårdprogrammet ansluter sig till WHO:s rekommendation om att sträva efter ett totalt luftflöde på 60 liter luft per sekund (45).

Verksamheten rekommenderas göra riskbedömning för ställningstagande till ventilationsåtgärder, till exempel vädring eller fristående luftrenare (HEPA-filtrerande luftcirkulationsaggregat). WHO bedömer att försök att styra luftflödet från rent till orent för att minska risken för smitta har mindre betydelse jämfört med att öka ventilationen men är önskvärt där det är möjligt, i så fall genom att skapa ett undertryck på vådrummet och/eller använda förrum eller sluss. Funktionskontroll av ventilationssystem ska alltid utföras innan en ny lokal tas i bruk och var tredje år enligt Boverkets krav (46).

Aerosolgenererande procedurer

Rekommendation

Överdriv inte risken med aerosolgenererande procedurer jämfört med den aerosolbildning som sker vid vanlig andning och hosta

Bakgrund

Aerosolgenererande procedurer (AGP) är en term som försökt sammanfatta situationer som kan innebära högre risk för smitta via en ökad mängd aerosoler. Det mesta av kunskapen kommer från observationsstudier av låg kvalitet och det är inte klarlagt om de procedurer som förknippats med smitta verkligen är relaterade till aerosolbildning (47,48,49). Flera senare studier talar för att aerosolbildningen inte är större vid AGP än vid hosta eller motsvarande, och virusmängden i luft inte är ökad (50). Många organisationer har listor på förmodade AGP. Framförallt tracheotomi, intubation, bronkoskopi, sugning i nedre luftvägar är situationer som har varit förknippade med ökad smittrisk, men sannolikt på grund av arbete mycket nära smittkällan. Vårdprogramgruppen är tveksam till AGP begreppets relevans och bedömer att åtminstone behandling med högflödessyrgas, non-invasiv ventilation och inhalationsbehandling inte behöver betraktas som riskåtgärder.

Utbrottshantering inom vård och omsorg

Rekommendation

Prioritera i det akuta läget att bryta pågående smittkedjor före att kartlägga redan inträffad smittspridning.

Vidtag nedanstående åtgärder listade i prioritetsordning

Etablera dialog med lokal eller regional expertis på vårdhygien.

Bakgrund

Följande åtgärder baseras till största delen på kunskap från studier inom äldrevård och har låg evidens kvalitet (51). Det råder brett nationellt och internationellt konsensus om att vid utbrott ska åtgärder vidtas både inom äldrevård och i andra typer av vårdverksamheter (52).

1. Snabb kartläggning av omfattning. Hur många patienter/brukare har misstänkta symtom?
2. Säkerställ att smittförebyggande arbetssätt är känt och används av vårdpersonal inklusive användning av skyddsutrustning
3. Säkerställ att isolering och kohortvård används i så stor utsträckning som är möjligt utifrån verksamhetens art
4. Säkerställ att god vård kan fortsätta att bedrivas på vårdenheten och ta hänsyn till de negativa konsekvenser som utbrottshantering kan medföra
5. Besluta i vilken grad diagnostisk testning och upprepad testning av möjligt exponerade ska användas för att hantera utbrottet

Mikrobiologisk diagnostik av SARS-CoV-2

Rekommendation

För diagnostik av Covid-19 rekommenderas påvisning av SARS-CoV-2 RNA (PCR) i prov från övre eller nedre luftvägar. Samtidig analys av andra virus är ofta relevant.

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

Antigentester har lägre känslighet än PCR men kan vara av värde i vissa situationer, t.ex. när snabb PCR-diagnostik inte finns tillgänglig.

Analys för påvisning av SARS-CoV-2 IgG rekommenderas framförallt för bedömning av immunstatus inför ställningstagande till antiviral behandling.

Bakgrund

RNA-påvisning (PCR)

För påvisning av aktuell infektion med SARS-CoV-2 rekommenderas i sjukvården PCR-analys av nasofarynxprov eller prov från nedre luftvägar. Prov från näsa, svalg och saliv har något sämre känslighet och rekommenderas därför inte som enskilda provtagningslokaler (53).

Realtids-PCR och andra metoder för RNA-påvisning (nedan gemensamt benämnt "PCR") är de idag känsligaste och mest specifika metoderna för påvisning av SARS-CoV-2. Metoderna bygger på amplifiering och detektion av flera genfragment hos viruset vilket minskar risken för falskt negativt resultat pga genetisk variation hos viruset. (54,55).

PCR är både känsligt och specifikt och små mängder virus i provmaterialet kan påvisas. Då det är virusets RNA som detekteras så kan positiv PCR inte alltid likställas med förekomst av viabelt och smittsamt virus (56). PCR-positivitet kan kvarstå länge, ibland flera månader, efter SARS-CoV-2 infektion (57,58).

SARS-CoV-2 finns ofta i hög mängd i övre luftvägar tidigt i sjukdomsförloppet men virusmängden minskar sedan över tid. Hos vissa patienter kan SARS-CoV-2 inte alltid detekteras i övre luftvägar under den senare delen av sjukdomen och kompletterande prov från nedre luftvägar (sputum, trakealsekret, bronksektret, bronksköljning, BAL) kan då övervägas (59).

Många molekylärbiologiska metoder för påvisning av SARS-CoV-2 RNA ger ett mätvärde kallat Ct-värde, som är omvänt korrelerat med virusnivån (lågt Ct = hög virusnivå). Det finns en relation mellan virusnivån i luftvägarna och sjukdomens allvarlighetsgrad (60,61) och smittsamhet (57,58), men även personer med milda eller inga symtom kan ha mycket höga virusnivåer (62,63). Många faktorer påverkar Ct-värdet, tex interindividuela variationer, tid från sjukdomsdebut, provtagnings teknik och metod på laboratoriet (64,65).

Man kan grovt dela in Ct-värden i intervaller motsvarande hög, måttlig och låg virusmängd vilket kan underlätta smittsamsbedömning och göra det lättare urskilja kvarvarande PCR-positivitet efter den akuta sjukdomen. Ct-värden kan kommuniceras på prover tagna inom sjukvården och bör då också åtföljas av en tolkning (se förslag på kommentar i tabell 1).

Tabell 1

Förslag på kommentarer som kan användas om Ct-värden svaras ut.

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

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

Positiv PCR i blod förekommer och är associerat till högre risk för allvarlig sjukdom och död (66,67)

Antigenpåvisning

Antigentesterna för SARS-CoV-2 finns att tillgå som så kallad patientnära analys (PNA), som utförs av utbildad hälso- och sjukvårdspersonal. Flertalet patientnära antigen tester innehåller en subjektiv avläsning som kan påverka resultatet. Det finns också självtester, där personen både utför och avläser analysen själv. Självtester för påvisning av SARS-CoV-2 antigen bör endast undantagsvis användas i sjukvården. Våra rekommendationer harmonierar med nyligen publicerade amerikanska guidelines. (68)

Antigentester detekterar förekomst av SARS-CoV-2 nukleokapsidprotein med immunokromatografisk metod. Flera patientnära tester har en god prestanda när det gäller att påvisa förekomst av SARS-CoV-2 vid höga virusnivåer (motsvarande ungefär Ct-värde <25) och har hög specificitet. Ett positivt antigen testresultat måste inte konfirmeras med RNA-påvisning. Däremot utesluter inte ett negativt testresultat en pågående infektion. I och med att antigen testerna är riktade mot det mer stabila nukleokapsidproteinets så har alla hittills kända varianter av viruset kunnat detekteras med ungefär samma känslighet. Antigentesterna ska ses som ett komplement till RNA-påvisning i situationer där snabbt resultat inte kan fås med PCR. Testerna kan också i perioder med hög smittspridning övervägas för screening av asymtomatiska personer och som kompletterande metod vid utbrotsutredningar.

Antikroppspåvisning

Vid genomgången infektion orsakad av SARS-CoV-2 bildas antikroppar mot flera av virusets delar och kan oftast detekteras inom 7-21 dagar från symtomdebut (69) och kvarstår månader till år (70). I klinisk diagnostik används analyser för detektion av antikroppar mot spike-proteinet, som sitter på virusets yta (S-antikroppar) och nukleosidproteinets i virusets inre delar (N-antikroppar). Hos en person med genomgången infektion utvecklas båda antikroppstyperna. En vaccinerad person utvecklar bara S-antikroppar, då vaccinet bygger på spike-proteinet. Det finns en korrelation mellan antikropps-nivå och skydd mot sjukdom (71), men det finns ännu ingen nivå som definierar immunitet.

Antikroppsanalys är av värde för bedömning av immunologiskt skydd inför ställningstagande till handläggning och behandling, där avsaknad av antikroppar innebär ökad risk för allvarlig sjukdom (72). De kliniskt mikrobiologiska laboratorierna rekommenderas därför att erbjuda påvisning av IgG antikroppar riktade mot spike-proteinet med kort svarstid.

Sekvensering

Helgenomsekvensering av SARS-CoV-2 finns etablerad vid flera laboratorier för att övervaka utvecklingen av nya varianter av viruset och därmed bedöma vaccineffektivitet och resistens mot antivirala läkemedel ffa. på populationsnivå. För att ett prov ska kunna sekvenseras krävs ett Ct-värde <30. Varianter av viruset beskrivs vanligtvis utifrån deras sk Pangolintyp (t.ex BA.1). PCR med analys riktad mot specifika mutationer ("typnings-PCR") (73) har just nu (mars 2023) liten användning, men kan komma att bli användbart för att ge stöd vid terapival.

Remissversion (version 5 mars 2023)

Klinisk bild, handläggning inom slutenvård samt uppföljning

Sammanfattning

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

Riskgrupper för svår sjukdom/död: Hög ålder, immunsuppression, ovaccinerad/ej fullvaccinerad, kronisk njursvikt, hjärt-kärlsjukdom, dåligt reglerad diabetes, kraftig övervikt, kronisk lungsjukdom, och neurologisk sjukdom.

Mikrobiologisk diagnostik: Påvisning av SARS-CoV-2 RNA från luftvägsprov rekommenderas för diagnos av covid-19. Antigentester har lägre känslighet än påvisning av RNA men kan vara av värde i vissa situationer. Positivt antigenest räckes för diagnos. Bakterieodling från luftvägar, urin och blod rekommenderas vid klinisk misstanke om sekundär bakteriell infektion vid vård på sjukhus.

Antikroppsbestämning mot spikeproteinet är värdefullt för att identifiera patienter som ej svarat på vaccinering och kan vara till hjälp för att identifiera om en ovaccinerad patient befinner sig i tidig virusreplikativ fas av sjukdomen.

Övrig diagnostik: Provtagning inkluderande pulsoximetri och arteriell/venös blodgas samt parametrar för blod, koagulation, inflammation, lever- och njurpåverkan rekommenderas vid akut respiratorisk svikt. 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. Datortomografi av lungorna kan vara av värde vid svår sjukdom, en stor andel engagerat lungparenkym är associerat med dålig prognos, och för att identifiera lungembolism.

Klinisk bild

Sjukdomsbilden vid covid-19 är varierande och ger i de flesta fall en asymptomatisk eller mild sjukdom där de vanligaste symtomen är övre luftvägssymtom inklusive halsont, feber, huvudvärk, muskel- och ledvärk, trötthet, hosta och förlust av lukt- och smaksinne. Symtombilden vid sjukdom orsakad av omikronvarianter skiljer sig något från sjukdom orsakad av tidigare varianter. Vid omikronorsakad covid-19 ses oftare övre luftvägssymtom och halsont medan symtom från nedre luftvägar samt lukt- och smakpåverkan är ovanligare. Symtomdurationen är också kortare vid omikronorsakad covid-19 (74). Vid måttlig sjukdom ses ökande andningsbesvär och tilltagande dyspné efter ca 7-10 dagars symtomduration (75). I detta skede ses ofta radiologiska förändringar(76). Vid de svåraste formerna uppstår en bilateral interstitiell pneumonit som kan progrediera till ett kritiskt tillstånd med utveckling av respiratorisk svikt(77). Det förekommer att de svårast sjuka drabbas även av multipel organdysfunktion, där njursvikt är vanligast förekommande. Enligt CDC indelas svårighetsgraden av covid-19 enligt nedanstående definitioner(78):

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 (78). Inte sällan är patienter med pneumonit och begynnande respiratorisk svikt relativt opåverkade i vila när de söker vård men får uttalad hypoxi redan vid lättare ansträngning. Gångtest kan vara till hjälp vid identifiering av svår sjukdom. Det är svårt att ge en säker uppgift avseende andelen smittade som utvecklar svårare sjukdomsform beroende på skillnader i provtagningsfrekvens, förekomst av skyddande immunitet (efter vaccination och genomgången sjukdom) samt virulensegenskaper relaterade till den sjukdomsorsakande virusvarianten. Data från 2022 visar att en betydligt lägre andel av de som smittas utvecklar svår sjukdom jämfört med tidigare under pandemin. Detta beror framför allt på vaccineffekter, men även på omikronvarianternas virulensegenskaper som innebär en lägre risk för utveckling av pneumonit och respiratorisk svikt jämfört med deltavarianten (79,80). Risken för utveckling av svår sjukdom hos ovaccinerade har dock visats vara lika hög som vid covid-19 orsakad av den ursprungliga Wuhanvarianten (81). Till skillnad från andra luftvägsvirus ger SARS-CoV-2 en kraftig inflammatorisk reaktion med bland annat CRP-stegring i nivå med bakteriella luftvägsinfektioner (82). Det är dock ovanligt med samtidig bakteriell infektion när patienterna söker sjukhusvård och därför sällan motiverat att inleda antibiotikabehandling förutsatt att patienten är cirkulatoriskt stabil (83,84). Vid de svåraste formerna av covid-19 är däremot trombosor i både venös- som arteriell cirkulation en relativt vanlig komplikation (85,86).

Värdrelaterade riskfaktorer för svår sjukdom

Hög ålder är den viktigaste riskfaktorn för att drabbas av svår sjukdom och död bland ovaccinerade (87). Risken ökar med stigande ålder och är mer än dubblad för åldersintervallet 60-69 år när man jämför med intervallet 50-59 år. Enligt en studie från Storbritannien före införandet av covid-19 vaccination, 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 och dåligt reglerad diabetes(88) Andra viktiga riskfaktorer hos icke immuna är; 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 (89) .

Efter införandet av vaccination mot covid-19 är de viktigaste riskfaktorerna för att utveckla svår sjukdom eller död (90,91,92,93):

- Allvarlig immunosuppression till följd av sjukdom eller behandling (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation, hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan, aktiv cancerbehandling)
- Ovaccinerad utan genomgången tidigare infektion eller ofullständig vaccination (>6 mån sedan booster)
- Hög ålder
- Multipla komorbiditeter, t ex:
 - Grav fetma (grad 3) (BMI >40)
 - Kronisk lungsjukdom
 - Kronisk hjärtsjukdom
 - Kronisk njursjukdom
 - Allvarlig leversjukdom
 - Dåligt reglerad diabetes
 - Psykiatrisk eller neurologisk sjukdom med betydande funktionshinder, exempelvis till följd av multipel skleros, demens- eller psykosjukdom)

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 ett hyperinflammatoriskt tillstånd med multipel organsvikt utvecklas ca 2-6 veckor efter den akuta infektionen. Multisystemiskt inflammatoriskt syndrom förekommer ffa hos barn (MIS-C), i ovanligare fall hos vuxna (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 (94). Den kliniska bilden vid MIS-C/A varierar men påminner om septisk chock och Kawasaki sjukdom. Tillståndet var vanligare förekommande vid de tidigare varianterna jämfört med omikron (95)

Typiska symtom är hög feber >3 dygn, hudutslag, buksmärta, diarré, konjunktival rodnad samt myokardpåverkan med cirkulationssvikt. I laboratoriebilden ses inflammation och koagulationspåverkan. Vid radiologisk undersökning kan det vid lungpåverkan ses fläckiga symmetriska infiltrat och pleuravätska på slätröntgen/DT och ultraljud buk kan visa ileit eller colit, förstörade lymfkörtlar, ascites och hepatosplenomegali.

[Diagnostiska kriterier för MIS-C har publicerats av WHO](#) och [tilläggs-kriterier för MIS-A av CDC](#).

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.

Radiologisk diagnostik

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

Datortomografi av thorax visar ofta en typisk bild vid covid-19, till skillnad från slätröntgen och är därför att föredra. För att identifiera tromboembolism via radiologi krävs specificerad frågeställning om detta i remissen. Typiska fynd är bilaterala, perifera ground-glassförändringar med varierande utbredning och grad av konsolidering (96). Vid svår covid-19 har bilden visats vara prognostisk då CT-fynden graderas enligt en standardiserad skala som mäter andelen drabbat lungparenkym och graden av konsolidering (97). Det prognostiska värdet av att bedöma infiltratutbredningen är dock ofullständigt kartlagd vid genombrottsinfektioner och omikronorsakad covid-19.

Bedömning/rekommendation: Radiologisk undersökning med CT-lungor rekommenderas framför slätröntgen vid handläggning av covid-19 inom slutenvården. CT- pulmonalisangiografi kan upptäcka samtidigt förekommande lungembolism.

Laboratoriediagnostik vid handläggning av covid-19 inom slutenvård

Covid-19 kan påverka flera organsystem och kan ge avvikelser i ett flertal biokemiska parametrar (98). Vid måttlig/svår infektion ses typiskt en stegring av inflammationsparametrar (CRP, ferritin, IL-6) med samtidig lymfopeni. Däremot ses vanligtvis normala nivåer av prokalcitonin, där kraftig förhöjning istället kan indikera bakteriell superinfektion (99).

Kvarstående lymfopeni i kombination med inflammationsreaktion med höga, alternativt stigande, nivåer av leukocyter (framförallt neutrofila granulocyter), CRP, ferritin, interleukin-6 (IL-6), D-dimer liksom förhöjd NLR (kvoten mellan neutrofiler och lymfocyter) har associerats med en sämre prognos (100).

Vid svårare sjukdom hos patient med bekräftad eller misstänkt covid-19 kan följande laboratorieparametrar initialt vara av värde beroende på aktuella symtom:

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

Fortsatt monitorering baseras på initiala avvikelser och rekommenderas inkludera CRP, neutrofila granulocyter samt lymfocyter

Remissversion (version 5 mars 2023)

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 med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom, t ex patient med hög ålder, betydande immunsuppression (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation, hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan, aktiv cancerbehandling) eller med multipla riskfaktorer som dysreglerad diabetes, allvarlig hjärt-, lung-, njur- eller leversjukdom, BMI>35, cancersjukdomar under behandling, neurologisk eller psykiatrisk sjukdom med betydande funktionshämning, Downs syndrom.	<ol style="list-style-type: none"> 1. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel. eller, 2. Inf. Remdesivir (Veklury) 3 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 2 dagar)
SVÅR COVID-19 (hypoxi, syrgaskrävande)	
Trombosprofylax	Sedvanlig profylaxdos rekommenderas, i första hand i form av låg molekylärt heparin (LMWH) subcutant – t ex dalteparin 5000 IE ₁ , tinzaparin 4500 IE _{xq} eller enoxaparin 4000IE _{x1} vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex trc<50x10 ⁹ /L). Patient 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"> 1. Inf. Remdesivir (Veklury) 5 dagar (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 4 dagar) eller, 2. T. Paxlovid 5 dagar (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel
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"> 1. 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"> 1. Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar (alt betametason 6 mg 1x1) SAMT överväg tillägg av: JAK-hämmaren baricitinib (4 mg x 1 upp till 14 dagar) eller i andra hand Tocilizumab (8 mg/kg; upp till 800 mg) som engångsdos.

Behandling

I dagsläget är vaccination den viktigaste förebyggande behandlingen mot svår covid-19. Vid svår sjukdom med respiratorisk svikt är syrgasbehandling med höglödesgrimma (HFNC) den viktigaste stödjande behandlingen. Vid konstaterad sjukdom kan det även vara aktuellt att behandla med antivirala, immunmodulerande och trombosförebyggande läkemedel, beroende på i vilken del av sjukdomsförloppet som patienten befinner sig. I virusreplikativ fas dvs tidigt i sjukdomsförloppet eller vid kvarstående symtom och PCR-positivitet hos immunsupprimerade patienter kan virushämmande medel ges i syfte att förhindra progress till svår/svårare sjukdom. När sjukdomen etablerat sig i lungvävnaden och virusreplikationen avtagit syftar behandling till att dämpa ett sekundärt hyperinflammatorisk påslag, förebygga trombosutveckling samt att stödja svikt av organfunktioner. Hos svårt sjuka patienter med covid-19 krävs ofta mycket långa vårdtider på IVA och även lång eftervård på sjukhus. Dessa patienter kan ha ett omfattande behov av efterföljande rehabiliteringsinsatser. En sammanfattning av rekommendationer för läkemedelsbehandling ses i tabellen " Sammanfattning Läkemedelsbehandling av akut covid-19" ovan.

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. Syrgasbehandling kan administreras på olika sätt – via näsgrimma, olika typer av mask, HFNC eller med non-invasiv ventilation NIV (CPAP, BIPAP) och invasiv respiratorbehandling. HFNC rekommenderas framför NIV då det är vältolererat och kan påbörjas tidigt på vårdavdelning vid måttlig till svår hypoxisk respiratorisk svikt.

Patienter med syrgasbehandling skall regelbundet kontrolleras avseende perifer saturation 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.

Fysioterapeutiska insatser med råd om andningsövningar, tidig mobilisering och frekventa lägesändringar är viktiga för optimering av patienternas andningsarbete (och lungornas ventilation) i det akuta skedet av covid-19-inducerad pneumonit (101,102). Patienten kan med fördel i perioder positioneras till bukläge även när man använder HFNC, dvs ett respiratorbehov behöver nödvändigtvis inte föreligga (103,104).

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

Antikoagulation

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk för venös och arteriell tromboembolism (105). Trombosprofylax, huvudsakligen med lågmolekylärt heparin, ger en mortalitetsreduktion vid allvarlig sjukdom (106). Det är viktigt att beakta blödningsrisker – inom IVA-vård har det konstaterats hög förekomst av tromboembolism, men även av blödning som kopplats till högre dos av antikoagulation (107). En större metaanalys av sju större randomiserade studier konkluderar att standarddos av profylax rekommenderas i alla sjukhusvårdade patientgrupper då mortalitet inte reduceras av högre dosering medan däremot risk för blödningskomplikationer ökar (108). Vid sjukhusvård på grund av covid-19 med inflammation i luftvägarna rekommenderas under vårdtiden profylaxdos, 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) kan patienter med mild/måttlig sjukdom kvarstå på denna eller byta till LMWH. Vid svårare sjukdom med ökad inflammation förordas LMWH då randomiserade studier för trombosproylax hos kritiskt sjuka patienter enbart föreligger för heparinpreparat (ref). ASA har i större randomiserad studie inte påverkat progress till mekanisk ventilation men inte heller visat risk för blödning (109).

Behandlingen ges under vårdtiden, men förlängd profylax under 2-4 veckor kan övervägas efter kraftig inflammation (110) och då i form av lågmolekylärt heparin eller orala antikoagulantia (vanligtvis rivaroxaban 10 mg x1 eller apixaban 2,5 mg x 2). Riktlinjer finns på [hemsidan för Svenska sällskapet för trombos och hemostas](#).

Bedömning/rekommendation: Patienter som sjukhusvårdas på grund av covid-19 bör erhålla trombosprofylax under vårdtiden, med beaktande av blödningsrisker och andra kontraindikationer. Förlängd profylax kan övervägas efter kraftig inflammation. Behandlingsdos rekommenderas endast vid misstänkt eller påvisad trombos.

Antiviral terapi

Tabell 2. Värdering av tidig antiviral behandling till immunfriska individer (överväg antiviral behandling vid allvarlig immunsuppression oavsett riskgradering enligt tabell).

Ålder		<50 år	50-64 år	65-79 år	>80 år
Vaccinationsstatus	Antal riskfaktorer				
<6 mån sedan boosterdos av vaccination eller genomgången Covid-19	Ingen				
	1 eller flera				Överväg antiviral behandling
>6 mån sedan boosterdos av vaccination eller genomgången Covid-19	Ingen				Överväg antiviral behandling
	1 eller flera			Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling
Ovaccinerad, ej tidigare genomgången Covid-19	Ingen			Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling
	1 eller flera		Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling	Överväg antiviral behandling

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 EPIC-HR-studien reducerades andelen sjukhusinläggningar eller dödsfall bland ovaccinerade högriskpatienter under deltavågen utan tidigare belagd covid-19-infektion med 88% jämfört med placebo (0,78% vs 6,40%) när Paxlovid gavs inom 5 dagar från symtomdebut (111). Skyddseffekten vid behandling av personer med covid-19-immunitet efter vaccination och/eller genomgången tidigare infektion är inte fullständigt klarlagd, men data indikerar att effekten är lägre.

I en 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 pressreleaser från tillverkaren (112). Fyra större retrospektiva studier har publicerats där förskrivning av nirmatrelvir/r har jämförts med standardbehandling hos delvis vaccinerad befolkning under omikronperioden. I en studie från Hongkong observerades en mortalitetsänkning med 66% jämfört med kontroller (0,7 % mot 0,2%). Man såg inte någon effekt av nirmatrelvir/r på behov av intermediär/intensivvård eller på vårdtidens längd. Subgruppsanalyser visade inte heller signifikant effekt på patienter <60 år eller hos vaccinerade individer (113). I en studie från Israel sågs 73% minskad inläggningsfrekvens (1,8% mot 0,4%) och 79% reducerad mortalitet (0,4% mot 0,1%) hos patienter >65 år. Riskreduktion kvarstod även för patienter med påvisad immunitet men risken för sjukhusinläggning halverades vid förekommande tidigare immunitet från vaccination eller sjukdom. I gruppen <65 år sågs inga signifikanta skillnader (114). I en större amerikansk studie sågs 50% reduktion av hospitalisering och mortalitet, här från 0,04% till 0,01%, både hos vaccinerade och ovaccinerade i olika åldersgrupper (115), och liknande resultat avseende sjukhusinläggning och död visades i ytterligare en stor studie från USA (116).

Nirmatrelvir doseras 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2 i 5 dagar per oralt. Nirmatrelvir/ritonavir dosjusteras vid nedsatt njurfunktion (eGFR<60 ml/min) och kan ges vid dialys (117). Tabletterna kan delas eller [krossas](#). Paxlovid kan förskrivas på recept och ingår i högkostnadsskyddet, priset för en femdagarskur ligger på drygt 9900 SEK (mars 2023). TLV har ännu inte gjort någon hälsoekonomisk analys baserad på nuvarande situation med en välvaccinerad befolkning med gott immunitetsläge.

Bedömning/rekommendation: Paxlovid bör övervägas som tidig behandling (inom 5 dagar) av patienter med risk att utveckla svår covid-19. För närvarande rekommenderas ej behandling av patientgrupper utanför beskrivna riskgrupper. Särskilt överväganden bör göras vid immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma. Kombinationsbehandling med remdesivir kan övervägas till uttalat immunosupprimerade patienter med påtagliga covid-19-symtom inklusive syrgasbehov och i vissa fall vid kronisk persisterande covid-19, se avsnitt (tabell). För riskvärdering inför beslut om antiviral behandling till patienter utan immunsuppression, se tabell 2. Viktigt är att beakta interaktionsrisken där ritonavir interagerar med många läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 och där vissa interaktioner kan medföra allvarliga risker (se t ex /covid19-druginteractions.org eller [idsa-paxlovid-drug-interactions-resource-5-6-22-v1.1.pdf \(idsociety.org\)](#) för ställningstagande till justering av övriga läkemedel eller om kontraindikation föreligger).

Veklury (remdesivir)

Remdesivir är en nukleotidanalogue med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus (118) inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus (119). Effekten av remdesivir har studerats i ett flertal randomiserade studier. Effekten på mortalitet är begränsad när det ges till sjukhusvårdade patienter med moderat till allvarlig sjukdom (120) men god effekt kan ses vid behandling tidigt i sjukdomsförloppet hos patienter med ökad risk för allvarlig sjukdom (121,122,123,124,125).

Remdesivir kan övervägas tidigt i förloppet (≤7 dagar) till ofullständigt vaccinerade (>6 mån sedan booster) polikliniska eller sjukhusvårdade patienter med riskfaktorer för allvarlig sjukdom och pågående signifikant virusreplikation och till immunfriska kan tre dagars behandling vara tillräcklig. Tre dagars behandling är också tillräcklig för många immunosupprimerade patienter utan allvarligare symtom (126,127) men vid behov av sjukhusvård bör minst 5 dagars behandling ges och hos uttalat immunosupprimerade kan förlängd behandling till maximalt 10 dagar övervägas.

Remdesivir ges som intravenös infusion, 200 mg dag 1 och därefter 100 mg x 1 till vuxna.

Flera publikationer talar för att remdesivir även kan användas till patienter med nedsatt njurfunktion (128,129,130,131) och vid dialys (132). ([Länk dosering njursvikt \(samt dialys\):](#))

Bedömning/rekommendation: Remdesivir bör ges tidigt i sjukdomsförloppet. Indikationen för immunfriska är samma som för nirmatrelvir/r, se tabell 2, men intravenös administration gör det svårt att använda utanför sjukhus och är därför aktuell framförallt till patienter som kräver sjukhusvård.

Särskilda överväganden bör göras vid immunsuppression då långvarig virusreplikation kan förekomma hos dessa individer. Kombinationsbehandling med nirmatrelvir/r kan övervägas till uttalat immunsupprimerade patienter med påtagliga covid-19-symtom inklusive syrgasbehov och i vissa fall vid kronisk persisterande covid-19.

Kontraindikationer såsom leversvikt skall beaktas.

Njurfunktionsnedsättning anges som kontraindikation men ökande mängd data indikerar att remdesivir kan administreras även till patienter med eGFR<30 ml/min.

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.

Molnupiravir har visat begränsad effekt på kliniska utfallsmått vid randomiserade studier (133,134) och substansen har visat sig vara potentiellt mutagen i delande däggdjursceller in vitro (135) medan in vivo genotoxicitetstester på transgena råttor varit negativa. Det finns en kvarstående osäkerhet om potentiella långtidsmutagena effekter.

Bedömning/rekommendation: Molnupiravir är inte godkänt av EMA/läkemedelsverket och finns inte tillgängligt i Sverige.

Monoklonala antikroppar

Tidig antiviral monoklonal antikroppsbehandling vid covid-19 har tidigare under pandemin haft god effekt och i flera studier visats kunna förhindra negativ sjukdomsutveckling (136,137,138,139,140,141,142,143,144,145). Mutationer i spike-proteinet och utveckling av nya varianter/undervarianter av SARS-CoV-2 har lett till såkallad immune escape och påtaglig försämring av den neutraliserande effekten av alla befintliga monoklonala antikroppar mot nu aktuella virusvarianter.

Bedömning/rekommendation: I nuvarande situation (mars2023) där virusvarianter med neutralisationsresistens mot alla tillgängliga monoklonala antikroppar helt dominerar rekommenderas för närvarande inte behandling eller pre-expositionsprofylax med monoklonala antikroppar.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma, passiv överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har hypotetisk effekt att kunna neutralisera virus. Jämfört med monoklonal antikroppsbehandling mot covid-19 är dock antikropps-koncentrationen betydligt lägre i konvalescentplasma. En systematisk Cochrane-review inkluderande 12 RCTs (41 880 patienter) visar att behandling med konvalescentplasma inte är effektivt att förhindra sjukdomsprogress eller mortalitet vid måttlig och svår akut sjukdom (146). Vid behandling av covid-19 hos immunsupprimerade patienter finns visst stöd för att behandling med konvalescentplasma förbättrar prognosen (147).

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

Dubbelbehandling med remdesivir och nirmatrelvir/ritonavir vid kronisk persisterande covid-19 hos patienter med immunsupprimerande tillstånd

Det finns patienter med betydande immunsuppression som inte kan bli fria från SARS-CoV-2 i luftvägar trots vaccination samt genomgången antiviral monoterapi (remdesivir, nirmatrelvir/ritonavir)(148,149). Vid symtomgivande infektion eller inför immunsupprimerande behandling (150,151) kan dubbelbehandling med två aktiva antiviraler övervägas för dessa patienter (152).

Behandlingskriterier:

- 1) Underliggande immunsuppression enligt kriterier från [CDC](#).
- 2) Dokumenterad NPH SARS-CoV-2 positivitet under minst 6 veckor med hög virusmängd (vägledande är Ct värde från luftvägs-PCR <25)
- 3) Dokumenterat otillräckligt svar på monoterapi med SARS-CoV-2 antiviral (10 dagar efter behandlingsavslut av senaste preparatet).
- 4) Kliniska symtom talande för COVID-19 alternativt planerad kraftigt immunsupprimerande behandling
- 5) Inga kontraindikationer för rekommenderad antiviral behandling.

Behandlingsrekommendation: För patienter som uppfyller samtliga kriterier enligt ovan rekommenderas 10 dagars behandling* med remdesivir + nirmatrelvir/ritonavir.

*Vid kvarstående låg CT värde (<25) dag 9, ställningstagande till förlängning av terapi till 14 dgr.

Immunmodulerande behandling

Svår covid-19 är kopplad till kraftig inflammation. Hos svårt sjuka patienter är behandling som dämpar den dysreglerade inflammationen indicerad, i första hand med kortikosteroider. Andra preparat som kan komma i fråga är januskinas (JAK)-hämmare, IL-6-receptorhämmare, och IL-1-blockerare. Risk för försämring av annan pågående allvarlig infektion bör beaktas vid alla former av immunmodulerande behandling. Däremot finns inga hållpunkter för att immunmodulerande behandling leder till en ökad risk för sekundära infektioner (153). Vid misstanke om sekundär hematofagocyterade lymfocytos (HLH) rekommenderas multidisciplinär handläggning i samråd med hematolog/onkolog/reumatolog eller annan disciplin med erfarenhet av behandling av MAS/HLH-liknande bild. Detta gäller också vid postinfektiösa hyperinflammatoriska tillstånd (MIS-C och MIS-A), se separat rubrik ovan.

Hos immunsupprimerade individer med behov av immunmodulerande behandling i samband med allvarlig covid-19 rekommenderas kontakt med patientansvarig klinik för samråd kring medicinering.

Steroider

Steroidbehandling är godkänd för behandling av syrgaskrävande covid-19 och utgör basen i den antiinflammatoriska behandlingen. Godkännandet baseras fr.a. på resultat från RECOVERY-studien där behandling med dexametason 6 mg x 1 reducerade mortaliteten med 1/3 (RR 0,65, p=0,0003) hos respiratorbehandlade patienter och med 1/5 hos patienter med enbart syrgasbehov (RR 0,8, p=0,002) vilket motsvarar att ett dödsfall kunde undvikas per 8 behandlade patienter i respirator och ett dödsfall per 25 behandlade patienter med syrgasbehov (154). Därutöver ger en metaanalys av sju randomiserade kliniska prövningar ytterligare stöd för positiva effekter av steroidbehandling vid covid-19 (155).

Hittills publicerade studier har inte påvisat någon ytterligare positiv effekt på mortaliteten med högre doser steroider hos patienter med svår covid-19 (156,157). Nyttan av steroidbehandling är sannolikt störst i den senare sjukdomsfasen (>7 dagar efter symtomdebut) eftersom virusreplikationen oftast når sin topp inom 5 dagar. Det är dock viktigt att inte låta enbart symtomdurationen styra beslutet om insättning av steroider då det inte är ovanligt att patienter som

kliniskt befinner sig i den senare inflammatorisk fasen, manifesterat som uttalade lungförändringar på CT, syrgasbehov och förhöjda inflammationsparametrar, själva anger kortare symtomduration än 7 dagar. Individuell dosering och nedtrappning av dos kan övervägas med beaktande av faktorer såsom syrgasbehov, sjukdomsduration, inflammatoriska parametrar, vikt, ålder, komorbiditet och vid behandlingssvikt.

Data avseende inflammationsgrad, exempelvis CRP-nivåer, redovisades inte i RECOVERY-studien. I en retrospektiv studie från 2020 differentierade man mellan hög och låg grad av inflammation vid given steroidbehandling och såg förbättrad överlevnad och minskat respiratorbehov vid CRP>200 mg/L men försämrad överlevnad och ökat respiratorbehov vid CRP <100 mg/L (158).

Inhalationssteroider

Inhalation med ciclesonid eller budesonid har studerats i fyra randomiserade studier med mild covid-19 (159,160,161,162). Även om det sågs en trend till snabbare symtomfrihet i två av studierna fanns det brister i studiedesignen som gör det svårt att värdera resultaten.

Bedömning/rekommendation: Systemisk kortisonbehandling i form av dexametason 6 mg x 1, alternativt betametason 5–6 mg x 1, p.o eller i.v. i upp till 10 dagar, rekommenderas till sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov och tydliga inflammationstecken (feber, CRP-stegring). Expertgruppen anser att evidensläget är otillräckligt för att rekommendera inhalationssteroider till patienter med mild covid-19. Pågående kortisonbehandling mot annan grundsjukdom skall fortsätta och dosjusteras vid allvarlig sjukdom enligt lokala riktlinjer.

JAK-hämmare och interleukinhämmare

Baricitinib är en JAK-hämmare som används vid bl.a. reumatoid artrit. Preparatet är godkänt för behandling av covid-19-patienter med syrgasbehov inklusive respirator/ECMO. Resultat från RECOVERY-studien visade att behandling med baricitinib i tillägg till standardbehandling (96% stod på kortikosteroider) var förenad med minskad mortalitet jämfört med placebo (12 vs 14 %, RR 0,87, p=0,02) för sjukhusbehandlade patienter med störst behandlingseffekt för patienter som fick non-invasiv ventilation (NIV) eller HFNC (163.). En metaanalys av nio randomiserade kliniska prövningar med baricitinib eller annan JAK-hämmare ger ytterligare stöd för positiva effekter av behandling med JAK-hämmare vid svår covid-19 (163) (RR 0,80; p<0,0001). Data från ACTT-2 (164) - och ACCT-4 (165) studierna stödjer den goda säkerhetsprofilen för baricitinib och potentialen för nytta, men ingen av ACTT-studierna undersökte baricitinib i kombination med dexametason som standardbehandling.

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

Tocilizumab är en monoklonal antikropp riktad mot IL-6 receptorn som bl.a. är godkänd för behandling av reumatoid artrit och cytokinfrisättningsyndrom efter CAR-T-cells-behandling. Tocilizumab är godkänd för behandling av covid-19 hos vuxna som får systemiska kortikosteroider och som kräver syrgastillförsel via höglödesgrimma, NIV eller mekanisk ventilation.

I den öppna randomiserade REMAP-CAP-studien inkluderades patienter med respiratorisk (eller kardiovaskulär) organsvikt inom 24 timmar efter påbörjad IVA-vård med andningsstöd i form av höglödesryg (29%), non-invasiv ventilation (42%) eller respiratorbehandling (29%) (166). Mortaliteten var signifikant lägre för patienter som behandlades med IL-6 blockad i form av tocilizumab (28%) eller sarilumab (22%) jämfört med kontrollgruppen (36%). I den brittiska RECOVERY-studien (167) sågs signifikant lägre mortalitet i tocilizumab-armen (31 % vs 35 %, RR 0,85, p=0,002). Majoriteten (93% i REMAP-CAP och 82% i RECOVERY) av patienterna behandlades också med kortikosteroider. Baserat på dessa resultat i studien beräknades number needed to treat (NNT) för att rädda ett liv till 22.

IL6-receptorhämmarbehandling har generellt inte medfört någon risk för allvarliga biverkningar i någon av studierna. Kontraindikationer till användning är okontrollerad bakteriell infektion, graviditet, neutropeni <0.5 celler/ 10^9 /L, trombocytopeni $<50 \cdot 10^9$ /L och ALAT/ASAT >5 ggr över referensnivå. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-blockad och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

Anakinra är en interleukin-1 α och - β -receptorblockerare som är godkänd för användning vid reumatoid artrit samt autoinflammatoriska periodiska febersyndrom. Anakinra godkändes som behandling till patienter med syrgaskrävande covid-19, där behandlingsbeslut bör baseras på förhöjda plasmanivåer av soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) (168). Godkännandet baseras på resultat från studien SAVE-MORE där behandling med anakinra var förenat med signifikant lägre risk för försämring samt kortare tid på sjukhus. Studien inkluderade patienter med förhöjda nivåer av suPAR markören (>6 ng/ml) (169). IL-1-hämmarbehandling (anakinra) har en kortare effekt än IL-6 receptorbehandling och anses vara välbeprövat hos barn. Denna ingår därför i första linjens behandling av MIS-C i Sverige.

Bedömning/rekommendation: JAK-hämmaren baricitinib (4 mg x 1 upp till 10-14 dagar) eller i andra hand IL-6-receptorhämmaren tocilizumab (8 mg/kg; upp till 800 mg) som engångsdos bör övervägas som tillägg till kortikosteroider hos allvarligt sjuka vuxna patienter med betydande/ökande syrgasbehov och pågående kraftig inflammation under klinisk försämring. Det finns i normalfallet inget stöd för tillägg av JAK-hämmare eller IL-6-receptorhämmare när >24 timmar passerat sedan respiratorbehandling inletts. Det saknas tillräckliga data för att rekommendera dubbelbehandling med både tocilizumab och baricitinib. Kontraindikationer och doskorrigeringsfaktorer för baricitinib och tocilizumab skall beaktas.

Baricitinib kan övervägas som alternativ till kortikosteroider när dessa anses vara olämpliga, exempelvis vid svårreglerad diabetes. Expertgruppen avstår att rekommendera IL-1 hämmare anakinra som behandling vid akut covid-19 baserad på suPAR nivåer, då suPAR analysen inte är allmänt tillgänglig på svenska sjukhus.

Covid-19 hos särskilda patientgrupper

COVID-19 hos barn

Under pandemin har barn och unga inte varit sjuka i samma omfattning som vuxna och äldre i covid-19. Majoriteten av barn och ungdomar som smittas av SARS-Cov-2 har varit asymtomatiska eller har haft milda symtom men risken finns för både akut allvarlig sjukdom och långvariga besvär (170,171,172,173,174,175).

Anledningen tycks bland annat ha sin grund i det immunologiska svaret (94), med ett mer aktivt medfött immunologiskt svar med en mer uttalad lokal interferonproduktion från luftvägsepitel än hos vuxna (176). I USA beräknas utifrån seroprevalensstudier ca 91 % av den pediatrika populationen 65 miljoner barn <18 år ha smittats av SARS-CoV-2 vilket motsvarar (177). Mortaliteten för sjukhusvårdade barn i USA har varit 0.0-0.02% (178,179). Enligt folkhälsomyndighetens rapportering anges att totalt 0,18% av barn 0-19 år som testats positiva för SARS-CoV-2 varit i behov av slutenvård och risken för behov av intensivvård 0,02% baserat på tillgängliga data från Socialstyrelsen december 2021 (180). Totalt 21 barn har avlidit inom 30 dagar efter positivt resultat för SARS-CoV-2. (181).

Akut COVID-19-infektion

Majoriteten av barnpatienter sjukhusvårdade med akut COVID-19 har milda till måttliga symtom. Virusets förändring över tid har även förändrat symtombilden. Inicialt dominerades bilden av feber, hosta, buksmärter, kräkningar och diarré, huvudvärk och muskelvärk. Sedan Omikron blivit den dominerande varianten har symtomatologin liknat andra virala luftvägsinfektioner med feber, ÖLI och kruppsymtom. Feberkramper har förekommit i ca 10% av sjukhusvårdade barn. Enstaka fall har en allvarligare sjukdomsbild med hög feber och andningspåverkan med stigande syrgasbehov som kliniska tecken. Med anledning av, det i allmänhet, milda sjukdomsförloppet skall etiologisk diagnostik för annan infektion göras på barn positiva för SARS-CoV-2 och med tecken på allvarlig infektion.

Det saknas tillförlitliga data för behandling av akut COVID-19 hos barn. Rekommendationerna bygger på säkerhetsdata från vuxenstudier, risken hos det enskilda barnet att utveckla allvarlig sjukdom och expertutlåtanden. Behandlingsrekommendationerna i detta dokument är i enlighet med behandlingsriktlinjer från Storbritannien och USA (182,183). För specifik behandling rekommenderas kontakt med barninfektionskonsult alternativt vuxeninfektionskonsult. Vid milda till måttliga symtom krävs sällan någon specifik behandling.

Steroider - Barn > 5 år med allvarligare sjukdomsbild samt behov av extra syrgas, andnings- eller kardiovaskulärt stöd rekommenderas understödjande steroider. Även barn < 5 år kan i utvalda fall behandlas med steroider. Rekommendationerna bygger på flera randomiserade kontrollerade studier på vuxna med måttlig till allvarlig COVID-19 infektion där Dexametason visat minskad mortalitet. Ordinerar som Dexametason 0,15 mg/kg (max 6 mg) x 1 i 10 dagar eller tills utskrivning från sjukhus (alternativt Betametason 0,12–0,15 mg/kg, max 5–6 mg).

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

Veklury (remdesivir) Övervägs till barn med allvarlig sjukdom, i behov av extra syrgas, andnings- eller kardiovaskulärt stöd för barn som tillhör riskgrupp för att utveckla allvarlig COVID-19 infektion (Riskgrupper enligt Sv Barnläkarföreningen, [BLF-Rekommendationer-for-vaccination-mot-covid-19-for-sarskilda-grupper-av-barn-fran-5-ars-alder-20211216.pdf](https://www.barnlakarforeningen.se/BLF-Rekommendationer-for-vaccination-mot-covid-19-for-sarskilda-grupper-av-barn-fran-5-ars-alder-20211216.pdf) ([barnlakarforeningen.se](https://www.barnlakarforeningen.se))). Dosering vid >40 kg - 200 mg iv som laddningsdos dag 1 följt av 100 mg iv x 1. Vid 3,5–40 kg – 5 mg/kg iv som laddningsdos dag 1 följt av 2,5 mg/kg iv x 1. Vid <3,5 kg - 2,5 mg/kg iv som laddningsdos dag följt av 1,25 mg/kg iv x 1. Behandling ges i 5(-10) dagar.

Nirmatrelvir/ritonavir (paxlovid) - Paxlovid saknar godkännande för barn < 18 år i Sverige.

MIS-C (multisystemiskt inflammatoriskt syndrom hos barn)

Hyperinflammation efter genomgången COVID-19 är ett ovanligt men allvarligt tillstånd och drabbar framför allt barn. Barn och ungdomar <18 utgör 56% av de 762 patienter som diagnosticerats med MIS i Sverige.

Det saknas randomiserade studier av behandlingsalternativ vid MIS-C men erfarenheten utifrån de svenska behandlingsriktlinjerna med en snabbt insatt och aggressiv antiinflammatorisk behandling har haft bra effekt, utan rapporterad mortalitet (184). De svenska riktlinjerna för behandling togs fram av Svensk Barnreumatologisk förening i samarbete med barnkardiologer och Svensk Barninfektionsförening. Behandlingen består av steroider, immunglobulin, IL-1 hämmare och vätska i kombination med ASA och lågmolekylärt heparin.

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

Postcovid

Liksom hos vuxna har det från många länder rapporter om barn och ungdomar som efter en ofta mycket mild primärinfektion insjuknat i ett tillstånd med uttalad trötthet kombinerat med symtom som huvudvärk, illamående, halsont, buksmärter, bröstsmärter, andfåddhet, hjärtklappning, paradoxal pulsstegring, yrsel och koncentrationssvårigheter förekommit i varierande grad. Diagnostiska kriterier saknas och serologiska tecken till genomgången Covid-19 infektion saknas hos en betydande andel. Behandlingen har utgjorts av ett tvärprofessionellt omhändertagande för att stödja vardagliga rutiner, skolnärvaro och gradvis ökning av aktivitetsnivå.

Graviditet

Under de senaste tre åren har kunskapen om covid-19 hos gravida kvinnor och påverkan på deras barn ökat snabbt. Den bild som framträder på nuvarande kunskapsnivå visar att risken att bli infekterad verkar vara densamma för gravida och icke gravida. Den största andelen gravida kvinnor får inga symtom eller bara lindrig sjukdom. Symtomen är i stort sett samma som hos icke gravida men bl a feber och muskelvärk anges förekomma mer sällan hos gravida. Inga data talar för att covid-19 påverkar tidig graviditet/fosterutveckling men fler studier behövs liksom långtidsuppföljning. Merparten av gravida kvinnor med covid -19 med lätta/medelsvåra symtom får sällan infektionsrelaterade problem och kan följas och föda enligt vanliga obstetriska riktlinjer (185).

SARS-CoV-2 infektion kan orsaka svår sjukdom hos den gravida kvinnan under andra hälften av graviditeten och postpartum. Det är viktigt att kritiskt sjuka gravida med sviktande vitalfunktioner snabbt tas om hand på ett adekvat sätt - avancerad intensivvård kan krävas. Det kan bli aktuellt att förlösa kvinnan i förtid på maternell indikation. Störst risk för svår sjukdom föreligger hos kvinnor med underliggande riskfaktorer: BMI >30, ålder >35 år, kronisk hjärt-kärlsjukdom, diabetes I och II, kronisk lungsjukdom, lever- eller njursvikt samt tillstånd som innebär påverkan på immunförsvaret pga sjukdom eller behandling. För barnen finns en tydligt ökad risk för inläggning på neonatalavdelning och för neonatala andningsstörningar. Huvudsakligen är riskökningen kopplad till prematuritet. Intrauterin transmission av SARS-CoV-2 förekommer mycket sällan (185,186,187,188,189).

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

De mRNA-vaccin som är godkända i Sverige kan ges före, under och efter graviditet. Vaccinet skyddar mot svår sjukdom och därmed förtidsbörd (190). Kortikosteroider vid covid-19 sjukdom skall ges till gravida och ammande på sedvanliga indikationer (185,189). Även behandling med remdesivir har används men stora kliniska studier saknas ännu.

Kunskapsläget kring covid-19-infektion vid graviditet förändras i snabb takt och aktuell information kan erhållas från kunskapsdatabasen INFPREG som innehåller kontinuerligt uppdaterad information (189).

Uppföljning av patienter med covid-19

En covid-19-infektion läker vanligen inom några dagar eller veckor och utan restsymtom. Kvarstående eller sena symtom efter covid-19, oavsett den akuta sjukdomens allvarlighetsgrad, drabbar en mindre andel av alla som insjuknar, men är vanligare efter sjukhuskrävande covid-19 (191,192). WHO definierar *postcovid condition* (PCC), med kvarvarande symtom minst 3 månader efter akut covid-19 och som pågått ≥ 2 månader utan att annan förklaring påvisats (193). Vanliga symtom inkluderar trötthet, andfåddhet och kognitiv påverkan. Postcovid kan ge upphov till ett betydande lidande för individen och handläggningen av tillståndet sker i första hand inom primärvården. Handläggning och behandling av PCC ryms inte inom detta vårdprogram. Kunskapsstöd för handläggning och rehabilitering publicerat våren 2021 finns bland annat på Socialstyrelsens webbsida (194,195).

Vid utskrivning från sjukhus

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

Patienter med pågående eller genomgångna lungsymtom rekommenderas genomföra ett standardiserat 6 minuters gångtest (med mätning av syremättnad, puls, blodtryck och andningsfrekvens vid fysisk ansträngning) för att bedöma graden av andningspåverkan vid ansträngning innan utskrivning.

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

Patient med mild/måttlig covid-19 (se definitioner)

I normalfallet krävs ingen specifik uppföljning relaterat till covid-19.

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

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation (se avsnitt om antikoagulantia).

Planerad uppföljning rekommenderas. Vårdnivå enligt lokala riktlinjer.

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

Ställningstagande till fortsatt behandling med antikoagulation (se avsnitt om antikoagulantia)..

Uppföljning av patienter som haft en kritisk covid-19 behöver ofta individanpassas och sker på liknande sätt som efter andra intensivvårdskrävande infektioner enligt lokala riktlinjer.

Följande aspekter kan behöva särskilt beaktas i uppföljningen av patient efter covid-19:

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

Tack

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

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

Svenska läkaresällskapet har bistått med utskick av remissversion.

Socialstyrelsen har bistått med synpunkter på dokumentets struktur och omfattning.

Copyright 2023 Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi. Dokumentet kan användas om källhänvisning görs.

Mediahuset i Göteborg har redigerat dokumentet.

Referenser

- 1) Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. doi:10.1056/NEJMc2011400
- 2) Warger J, Gaudieri S. On the Evolutionary Trajectory of SARS-CoV-2: Host Immunity as a Driver of Adaptation in RNA Viruses. *Viruses*. 2022;15(1):70. Published 2022 Dec 26. doi:10.3390/v15010070
- 3) Kumar S, Saikia D, Bankar M, et al. Efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Pharmacol Rep*. 2022;74(6):1228-1237. doi:10.1007/s43440-022-00429-1
- 4) Li Z, Liu S, Li F, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:965971. Published 2022 Sep 13. doi:10.3389/fimmu.2022.965971
- 5) Link-Gelles R, Ciesla AA, Roper LE, et al. Early Estimates of Bivalent mRNA Booster Dose Vaccine Effectiveness in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection Attributable to Omicron BA.5- and XBB/XBB.1.5-Related Sublineages Among Immunocompetent Adults - Increasing Community Access to Testing Program, United States, December 2022-January 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72(5):119-124. Published 2023 Feb 3. doi:10.15585/mmwr.mm7205e1
- 6) Kyaw MH, Spinardi J, Zhang L, Oh HML, Srivastava A. Evidence synthesis and pooled analysis of vaccine effectiveness for COVID-19 mRNA vaccine BNT162b2 as a heterologous booster after inactivated SARS-CoV-2 virus vaccines [published online ahead of print, 2023 Feb 1]. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;2165856. doi:10.1080/21645515.2023.2165856
- 7) Sritipsukho P M.D. M.Sc, Khawcharoenporn T M.D. M.Sc, Siribumrungwong B M.D. Ph.D, et al. Real-life effectiveness of COVID-19 vaccine during the Omicron variant-dominant pandemic: How many booster doses do we need? [published online ahead of print, 2023 Jan 30]. *Emerg Microbes Infect*. 2023;2174779. doi:10.1080/22221751.2023.2174779
- 8) Carabelli AM, Peacock TP, Thorne LG, et al. SARS-CoV-2 variant biology: immune escape, transmission and fitness [published online ahead of print, 2023 Jan 18]. *Nat Rev Microbiol*. 2023;1-16. doi:10.1038/s41579-022-00841-7
- 9) Chatterjee S, Bhattacharya M, Nag S, Dhama K, Chakraborty C. A Detailed Overview of SARS-CoV-2 Omicron: Its Sub-Variants, Mutations and Pathophysiology, Clinical Characteristics, Immunological Landscape, Immune Escape, and Therapies. *Viruses*. 2023;15(1):167. Published 2023 Jan 5. doi:10.3390/v15010167
- 10) Wu Y, Kang L, Guo Z, et al. Incubation Period of COVID-19 Caused by Unique SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2022;5(8):e2228008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.28008
- 11) CDC. Scientific Brief: SARS-CoV-2 Transmission [Internet]. [Last Updated May 7, 2021].
- 12) WHO. Infection prevention and control during health care when coronavirus disease (COVID19) is suspected or confirmed - Interim guidance 12 July 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.
- 13) Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2 [published correction appears in *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808]. *Lancet*. 2021;397(10285):1603-1605. doi:10.1016/S0140-6736(21)00869-2
- 14) Leung NHL. Transmissibility and transmission of respiratory viruses. *Nat Rev Microbiol* 2021 doi: 10.1038/s41579-021-00535-6
- 15) Wang CC, Prather KA, Sznitman J, et al. Airborne transmission of respiratory viruses. *Science* 2021;373(6558) doi: 10.1126/science.abd9149 [published Online First: 2021/08/28]

- 16) Fennelly KP. Particle sizes of infectious aerosols: implications for infection control. *Lancet Respir Med* 2020;8(9):914-24. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30323-4 [published Online First: 2020/07/28]
- 17) Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schunemann HJ, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020;395(10242):1973-87.
- 18) WHO. Questions and answers. Coronavirus disease (COVID-19): How is it transmitted? [Internetpage: Coronavirus disease \(COVID-19\): How is it transmitted? \(who.int\)](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-how-is-it-transmitted) [last accessed 2023-02-03]
- 19) Qian H, Miao T, Liu L. Indoor transmission of SARS-CoV-2. *Indoor Air*. 2021;31(3):639-45.
- 20) Chen WZ, Zhang N, Wei JJ, et al. Short-range airborne route dominates exposure of respiratory infection during close contact. *Building and Environment* 2020;176 doi: ARTN 106859 10.1016/j.buildenv.2020.106859
- 21) Lebreil AL, Greux V, Glenet M, et al. Surfaces and Air Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Using High-Flow Nasal Oxygenation or Assisted Mechanical Ventilation in Intensive Care Unit Rooms of Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2022;225(3):385-391. doi:10.1093/infdis/jiab564
- 22) Thylefors J, Thuresson S, Alsved M, et al. Detection of SARS-CoV-2 RNA on surfaces in a COVID-19 hospital ward indicates airborne viral spread. *J Hosp Infect*. 2022;124:121-122. doi:10.1016/j.jhin.2022.02.025
- 23) Dinoi A, Feltracco M, Chirizzi D, et al. A review on measurements of SARS-CoV-2 genetic material in air in outdoor and indoor environments: Implication for airborne transmission. *Sci Total Environ* 2021:151137. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.151137 [published Online First: 2021/10/27]
- 24) Kanamori H, Weber DJ, Rutala WA. Role of the Healthcare Surface Environment in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Transmission and Potential Control Measures. *Clin Infect Dis*. 2021;72(11):2052-61.
- 25) Warren BG, Nelson A, Barrett A, Addison B, Graves A, Binder R, et al. SARS-CoV-2 Environmental contamination in hospital rooms is uncommon using viral culture techniques. *Clin Infect Dis*. 2022
- 26) Nagle S, Tandjaoui-Lambiotte Y, Boubaya M, et al. Environmental SARS-CoV-2 contamination in hospital rooms of patients with acute COVID-19. *J Hosp Infect*. 2022;126:116-122. doi:10.1016/j.jhin.2022.05.003
- 27) Sia SF, Yan LM, Chin AWH et al. Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*. 2020;583(7818):834-8
- 28) CDC. Science Brief: SARS-CoV-2 and Surface (Fomite) Transmission for Indoor Community Environments [internetpage, Last Updated Apr. 5, 2021]
- 29) European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations for infection prevention and control in relation to respiratory viral infections in healthcare settings. 6 February 2023. ECDC: Stockholm; 2023.
- 30) Niemi Birgerdotter L, Strandberg U. Så förbättras verksamhetens arbetsmiljö - Vägledning till Arbetsmiljöverkets föreskrifter om systematiskt arbetsmiljöarbete, AFS 2001:1. Marianne HAT, editor. Stockholm: Arbetsmiljöverket; 2018. 86 p.
- 31) ECDC. TECHNICAL REPORT Guidance on ending the isolation period for people with COVID-19, third update 28 January 2022
- 32) Puhach O, Meyer B, Eckerle I. SARS-CoV-2 viral load and shedding kinetics [published online ahead of print, 2022 Dec 2]. *Nat Rev Microbiol*. 2022;1-15. doi:10.1038/s41579-022-00822-w
- 33) ECDC. Considerations for infection prevention and control practices in relation to respiratory viral infections in healthcare settings 6 February 2023

- 34) Verbeek JH, Rajamaki B, Ijaz S, Sauni R, Toomey E, Blackwood B, Tikka C, Ruotsalainen JH, Kilinc Balci FS. Personal protective equipment for preventing highly infectious diseases due to exposure to contaminated body fluids in healthcare staff. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 4. Art. No.: CD011621. DOI: 10.1002/14651858.CD011621.pub4. Accessed 08 February 2023.
- 35) Ferris M, Ferris R, Workman C, et al. Efficacy of FFP3 respirators for prevention of SARS-CoV-2 infection in healthcare workers. *Elife*. 2021;10:e71131. Published 2021 Nov 16. doi:10.7554/eLife.71131
- 36) Haller S, Güsewell S, Egger T, et al. Impact of respirator versus surgical masks on SARS-CoV-2 acquisition in healthcare workers: a prospective multicentre cohort. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2022;11(1):27. Published 2022 Feb 5. doi:10.1186/s13756-022-01070-6
- 37) Jefferson T, Dooley L, Ferroni E, Al-Ansary LA, van Driel ML, Bawazeer GA, Jones MA, Hoffmann TC, Clark J, Beller EM, Glasziou PP, Conly JM. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 1. Art. No.: CD006207. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub6. Accessed 08 February 2023.
- 38) European Centre for Disease Prevention and Control. Considerations for infection prevention and control in relation to respiratory viral infections in healthcare settings. 6 February 2023. ECDC: Stockholm; 2023.
- 39) MacIntyre CR, Wang Q, Seale H, et al. A randomized clinical trial of three options for N95 respirators and medical masks in health workers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(9):960-966. doi:10.1164/rccm.201207-1164OC
- 40) MacIntyre CR, Wang Q, Cauchemez S, et al. A cluster randomized clinical trial comparing fit-tested and non-fit-tested N95 respirators to medical masks to prevent respiratory virus infection in health care workers. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5(3):170-179. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00198.x
- 41) Radonovich LJ Jr, Simberkoff MS, Bessesen MT, et al. N95 Respirators vs Medical Masks for Preventing Influenza Among Health Care Personnel: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(9):824-833. doi:10.1001/jama.2019.11645
- 42) Loeb M, Bartholomew A, Hashmi M, et al. Medical Masks Versus N95 Respirators for Preventing COVID-19 Among Health Care Workers : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2022;175(12):1629-1638. doi:10.7326/M22-1966
- 43) World Health Organization. Infection prevention and control in the context of coronavirus disease (COVID-19): a living guideline 13 January 2023.
- 44) ECDC. Heating, ventilation and air-conditioning systems in the context of COVID-19. 10 November 2020. Stockholm: ECDC; 2020. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2020
- 45) WHO. Roadmap to improve and ensure good indoor ventilation in the context of COVID-19: World Health organization, 2021.
- 46) Boverket. Boverkets föreskrifter om ändring av verkets föreskrifter och allmänna råd (2011:16) om funktionskontroll av ventilationssystem och certifiering av sakkunniga funktionskontrollanter. 2017;BFS2017:10 OVK3:6.
- 47) SBU. Aerosolgenererande arbetsmoment inom hälso- och sjukvård, tandvård och socialtjänst. Dnr. 4.3-13397/2020. Socialstyrelsen 2020. Stockholm; 2020. Contract No.: Dnr. 4.3- 13397/2020. 54.
- 48) Hamilton F, Arnold D, Bzdek BR, Dodd J, group A, Reid J, et al. Aerosol generating procedures: are they of relevance for transmission of SARS-CoV-2? *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):687-9.
- 49) Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(4):e35797.

- 50) Thuresson S, Fraenkel CJ, Sasinovich S, Soldemyr J, Widell A, Medstrand P, et al. Airborne SARS-CoV-2 in hospitals - effects of aerosol-generating procedures, HEPA-filtration units, patient viral load and physical distance. *Clin Infect Dis*. 2022
- 51) Stratil JM, Biallas RL, Burns J, et al. Non-pharmacological measures implemented in the setting of long-term care facilities to prevent SARS-CoV-2 infections and their consequences: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;9(9):CD015085. Published 2021 Sep 15. doi:10.1002/14651858.CD015085.pub2
- 52) World Health Organization. Infection prevention and control guidance for long-term care facilities in the context of COVID-19 - Interim Guidance 8 Jan 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Contract No.: WHO/2019-nCoV/IPC_long_term_care/2021.1.
- 53) Tsang NNY, So HC, Ng KY, Cowling BJ, Leung GM, Ip DKM. Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(9):1233-1245. doi:10.1016/S1473-3099(21)00146-8
- 54) Liu KS, Mao XD, Ni W, Li TP. Laboratory detection of SARS-CoV-2: A review of the current literature and future perspectives. *Heliyon*. 2022;8(10):e10858. Published 2022 Oct 3. doi:10.1016/j.heliyon.2022.e10858
- 55) Peñarrubia L, Ruiz M, Porco R, et al. Multiple assays in a real-time RT-PCR SARS-CoV-2 panel can mitigate the risk of loss of sensitivity by new genomic variants during the COVID-19 outbreak. *Int J Infect Dis*. 2020;97:225-229. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.027
- 56) Bruce EA, Mills MG, Sampoleo R, et al. Predicting infectivity: comparing four PCR-based assays to detect culturable SARS-CoV-2 in clinical samples. *EMBO Mol Med*. 2022;14(2):e15290. doi:10.15252/emmm.202115290
- 57) Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe*. 2021;2(1):e13-e22. doi:10.1016/S2666-5247(20)30172-5
- 58) Badu K, Oyebola K, Zahouli JZB, et al. SARS-CoV-2 Viral Shedding and Transmission Dynamics: Implications of WHO COVID-19 Discharge Guidelines. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:648660. Published 2021 Jun 17. doi:10.3389/fmed.2021.648660
- 59) Agrawal S, Goel AD, Gupta N, Gonuguntla HK, Colt H. A systematic review and metanalysis of diagnostic yield of BAL for detection of SARS-CoV-2. *Heart Lung*. 2022;52:95-105. doi:10.1016/j.hrtlng.2021.11.011
- 60) Rico-Caballero V, Fernández M, Hurtado JC, et al. Impact of SARS-CoV-2 viral load and duration of symptoms before hospital admission on the mortality of hospitalized COVID-19 patients. *Infection*. 2022;50(5):1321-1328. doi:10.1007/s15010-022-01833-8
- 61) 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):330-335. doi:10.1089/vim.2020.0062
- 62) Wu Q, Shi L, Li H, et al. Viral RNA Load in Symptomatic and Asymptomatic COVID-19 Omicron Variant-Positive Patients. *Can Respir J*. 2022;2022:5460400. Published 2022 Aug 29. doi:10.1155/2022/5460400
- 63) Yilmaz A, Marklund E, Andersson M, et al. Upper Respiratory Tract Levels of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 RNA and Duration of Viral RNA Shedding Do Not Differ Between Patients With Mild and Severe/Critical Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021;223(1):15-18. doi:10.1093/infdis/jiaa632
- 64) Kogoj R, Korva M, Knap N, et al. Comparative Evaluation of Six SARS-CoV-2 Real-Time RT-PCR Diagnostic Approaches Shows Substantial Genomic Variant-Dependent Intra- and Inter-Test Variability, Poor Interchangeability of Cycle Threshold and Complementary Turn-Around Times. *Pathogens*. 2022;11(4):462. Published 2022 Apr 12. doi:10.3390/pathogens11040462

- 65) Punchoo R, Bhoora S, Bangalee A. Laboratory Considerations for Reporting Cycle Threshold Value in COVID-19. *EJIFCC*. 2022;33(2):80-93. Published 2022 Aug 8.
- 66) Hagman K, Hedenstierna M, Gille-Johnson P, 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. doi:10.1093/cid/ciaa1285
- 67) Cardeñoso Domingo L, Roy Vallejo E, Zurita Cruz ND, et al. Relevant SARS-CoV-2 viremia is associated with COVID-19 severity: Prospective cohort study and validation cohort. *J Med Virol*. 2022;94(11):5260-5270. doi:10.1002/jmv.27989
- 68) Hayden MK, Hanson KE, Englund JA, Lee F, Lee MJ, Loeb M, Morgan DJ, Patel R, El Alayli A, El Mikati IK, Sultan S, Falck-Ytter Y, Mansour R, Amarin JZ, Morgan RL, Murad MH, Patel P, Bhimraj A, Mustafa RA. The Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Antigen Testing. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 26:ciad032. doi: 10.1093/cid/ciad032. Epub ahead of print. PMID: 36702617.
- 69) Zhao J, Yuan Q, Wang H, et al. Antibody Responses to SARS-CoV-2 in Patients With Novel Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2027-2034. doi:10.1093/cid/ciaa344
- 70) Carvalho Á, Henriques AR, Queirós P, et al. Persistence of IgG COVID-19 antibodies: A longitudinal analysis. *Front Public Health*. 2023;10:1069898. Published 2023 Jan 10. doi:10.3389/fpubh.2022.1069898
- 71) Sullivan A, Alfego D, Hu P, et al. Antibody titer levels and the effect on subsequent SARS-CoV-2 infection in a large US-based cohort [published online ahead of print, 2023 Jan 21]. *Heliyon*. 2023;9(2):e13103. doi:10.1016/j.heliyon.2023.e13103
- 72) Colaneri M, Pieri TC, Roda S, et al. Assessing the Efficacy of Early Therapies against SARS-CoV-2 in Hematological Patients: A Real-Life Study from a COVID-19 Referral Centre in Northern Italy. *J Clin Med*. 2022;11(24):7452. Published 2022 Dec 15. doi:10.3390/jcm11247452
- 73) Wang H, Jean S, Eltringham R, 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. doi:10.1128/JCM.00926-21
- 74) Menni C, Valdes AM, Polidori L, et al. Symptom prevalence, duration, and risk of hospital admission in individuals infected with SARS-CoV-2 during periods of omicron and delta variant dominance: a prospective observational study from the ZOE COVID Study. *Lancet*. 2022;399(10335):1618-1624. doi:10.1016/S0140-6736(22)00327-0
- 75) 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.
- 76) 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.
- 77) Osuchowski MF, Winkler MS, Skirecki T, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):622-642. doi:10.1016/S2213-2600(21)00218-6
- 78) CDCs klassificering av allvarlighetsgrad: (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>).
- 79) 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.
- 80) Kahn F, Bonander C, Moghaddassi M, et al. 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, July 2021 to January 2022. *Euro Surveill*. 2022;27(9):2200121. doi:10.2807/1560-7917.ES.2022.27.9.2200121

- 81) Robinson ML, Morris CP, Betz JF, et al. Impact of SARS-CoV-2 variants on inpatient clinical outcome [published online ahead of print, 2022 Dec 19]. *Clin Infect Dis*. 2022;ciac957. doi:10.1093/cid/ciac957
- 82) Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 83) Calderon M, Gysin G, Gujjar A, et al. Bacterial co-infection and antibiotic stewardship in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):14. Published 2023 Jan 9. doi:10.1186/s12879-022-07942-x
- 84) 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.
- 85) Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-186. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430
- 86) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, 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;191:148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
- 87) Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥ 18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(1):19-25. Published 2022 Jan 7. doi:10.15585/mmwr.mm7101a4
- 88) Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. doi:10.1038/s41586-020-2521-4
- 89) Kompaniyets L, Pennington AF, Goodman AB, 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. Published 2021 Jul 1. doi:10.5888/pcd18.210123
- 90) Vo AD, La J, Wu JT, et al. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2240037. Published 2022 Oct 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.40037
- 91) O'Leary AL, Wattengel BA, Carter MT, Drye AF, Mergenhagen KA. Risk factors associated with mortality in hospitalized patients with laboratory confirmed SARS-CoV-2 infection during the period of omicron (B.1.1.529) variant predominance [published online ahead of print, 2022 Sep 6]. *Am J Infect Control*. 2022;S0196-6553(22)00664-2. doi:10.1016/j.ajic.2022.08.033
- 92) Mirouse A, Friol A, Moreau AS, et al. Severe SARS-Cov2 pneumonia in vaccinated patients: a multicenter cohort study. *Sci Rep*. 2023;13(1):1902. Published 2023 Feb 2. doi:10.1038/s41598-023-29131-9
- 93) D Vo AD, La J, Wu JT, et al. Factors Associated With Severe COVID-19 Among Vaccinated Adults Treated in US Veterans Affairs Hospitals. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2240037. Published 2022 Oct 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.40037
- 94) Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat. Med* 2021 Jan;27(1):28-33
- 95) Levy N, Koppel JH, Kaplan O, et al. Severity and Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During 3 SARS-CoV-2 Pandemic Waves in Israel. *JAMA*. 2022;327(24):2452-2454. doi:10.1001/jama.2022.8025

- 96) Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296(2):E72-E78. doi:10.1148/radiol.2020201160
- 97) Ahlstrand E, Cajander S, Cajander P, 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):622-632. doi:10.1080/23744235.2021.1910727
- 98) 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):1021-1028. doi:10.1515/cclm-2020-0369
- 99) Atallah NJ, Warren HM, Roberts MB, 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. Published 2022 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0262342
- 100) Pitre T, Jones A, Su J, 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):1573-1582. doi:10.1007/s11739-021-02637-8c
- 101) Zhu Y, Wang Z, Zhou Y, 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):545-549. doi:10.1589/jpts.32.545
- 102) Thomas P, Baldwin C, Beach L, 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. doi:10.1016/j.jphys.2021.12.012
- 103) Halifax RJ, Porter BM, Elder PJ, 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):e000678. doi:10.1136/bmjresp-2020-000678
- 104) 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):1537-1539. doi:10.1001/jamainternmed.2020.3030
- 105) Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, 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;191:148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
- 106) 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):1094-1099. doi:10.1111/jth.14817
- 107) Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):275. Published 2020 Jun 2. doi:10.1186/s13054-020-03025-y
- 108) Ortega-Paz L, Galli M, Capodanno D, 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*. 2022;8(7):677-686. doi:10.1093/ehjcvp/pvab070
- 109) RECOVERY Collaborative Group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10320):143-151. doi:10.1016/S0140-6736(21)01825-0
- 110) Ramacciotti E, Barile Agati L, Calderaro D, 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):50-59. doi:10.1016/S0140-6736(21)02392-8

- 111) Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/NEJMoa2118542
- 112) <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-reports-additional-data-paxlovidtm-supporting>. Accessed 1 September 2022.
- 113) Wong CKH, Au ICH, Lau KTK, Lau EHY, Cowling BJ, Leung GM. Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir plus ritonavir against mortality, hospitalisation, and in-hospital outcomes among community-dwelling, ambulatory patients with confirmed SARS-CoV-2 infection during the omicron wave in Hong Kong: an observational study. *Lancet*. 2022;400(10359):1213-1222. doi:10.1016/S0140-6736(22)01586-0
- 114) Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-798. doi:10.1056/NEJMoa2204919
- 115) Shah MM, Joyce B, Plumb ID, et al. Paxlovid Associated with Decreased Hospitalization Rate Among Adults with COVID-19 - United States, April-September 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(48):1531-1537. Published 2022 Dec 2. doi:10.15585/mmwr.mm7148e2
- 116) Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, et al. Nirmatrelvir Plus Ritonavir for Early COVID-19 in a Large U.S. Health System : A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2023;176(1):77-84. doi:10.7326/M22-2141
- 117) Hiremath S, Blake PG, Yeung A, et al. Early Experience with Modified Dose Nirmatrelvir/Ritonavir in Dialysis Patients with Coronavirus Disease 2019 [published online ahead of print, 2023 Feb 1]. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2023;10.2215/CJN.000000000000107. doi:10.2215/CJN.000000000000107
- 118) Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18. Published 2018 Mar 6. doi:10.1128/mBio.00221-18
- 119) Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P, et al. Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104786. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104786
- 120) Grundeis F, Ansems K, Dahms K, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;1(1):CD014962. Published 2023 Jan 25. doi:10.1002/14651858.CD014962.pub2
- 121) 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.
- 122) 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.
- 123) 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.
- 124) 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.
- 125) 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.
- 126) Solera JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. *Am J Transplant*. 2023;23(1):78-83. doi:10.1111/ajt.17199

- 127) Rajme-López S, Martínez-Guerra BA, Zalapa-Soto J, et al. Early Outpatient Treatment With Remdesivir in Patients at High Risk for Severe COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(10):ofac502. Published 2022 Oct 6. doi:10.1093/ofid/ofac502
- 128) Sunny S, Samaroo-Campbell J, Abdallah M, Luka A, Quale J. Is remdesivir safe in patients with renal impairment? Experience at a large tertiary urban medical center. *Infection*. 2023;51(1):247-252. doi:10.1007/s15010-022-01850-7
- 129) Wang S, Huynh C, Islam S, Malone B, Masani N, Joseph D. Assessment of Safety of Remdesivir in Covid - 19 Patients with Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) < 30 ml/min per 1.73 m². *J Intensive Care Med*. 2022;37(6):764-768. doi:10.1177/08850666211070521
- 130) Cheng M, Fowler R, Murthy S, Pinto R, Sheehan NL, Tseng A. Remdesivir in Patients With Severe Kidney Dysfunction: A Secondary Analysis of the CATCO Randomized Trial. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):e2229236. Published 2022 Aug 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.29236
- 131) Davoudi-Monfared E, Ahmadi A, Karimpour-Razkenari E, Shahrami B, Najmeddin F, Mojtahedzadeh M. Remdesivir Administration in COVID-19 Patients With Renal Impairment: A Systematic Review. *Am J Ther*. 2022;29(5):e520-e533. doi:10.1097/MJT.0000000000001543
- 132) Shah MK, Parikh M, Prajapati D, et al. Safety and Tolerability of Remdesivir in Patients with End-stage Renal Disease on Maintenance Hemodialysis. *Indian J Crit Care Med*. 2022;26(5):619-625. doi:10.5005/jp-journals-10071-24168
- 133) 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):eab17430.
- 134) 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.
- 135) Zhou S, Hill CS, Sarkar S, et al. β-d-N⁴-hydroxycytidine Inhibits SARS-CoV-2 Through Lethal Mutagenesis But Is Also Mutagenic To Mammalian Cells. *J Infect Dis*. 2021;224(3):415-419. doi:10.1093/infdis/jiab247
- 136) 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.
- 137) 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.
- 138) 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.
- 139) 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.
- 140) 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.
- 141) 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.
- 142) 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.
- 143) EMA. Ronapreve. 2021 [cited 2021 Dec 21]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ronapreve>. European Medicines Agency; 2021.

- 144) Levin MJ, Ustianowski A, De Wit S, et al. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;386(23):2188-2200. doi:10.1056/NEJMoa2116620
- 145) 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.
- 146) Piechotta V, Iannizzi C, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;5(5):CD013600. Published 2021 May 20. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub4
- 147) Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023;6(1):e2250647. Published 2023 Jan 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50647
- 148) Choi B, Choudharu, Regan J, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020; 3;383(23):2291-2293.
- 149) Gandhi S, Klein J, Robertson AJ, et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. *Nat Commun*. 2022; 17;13(1):1547
- 150) Trottier CA, Wong B, Kholi R, et al. Dual antiviral therapy for persistent COVID-19 and associated organizing pneumonia in an immunocompromised host, *Clin Infect Dis* 2022; October 25; [https://doi: 10.1093/cid/ciac847](https://doi:10.1093/cid/ciac847)
- 151) Baldi F, Dentone C, Mikulska M. Case report: Sotrovimab, remdesivir and nirmatrelvir/ritonavir combination as salvage treatment option in two immunocompromised patients hospitalized for COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 9;9:1062450. doi: 10.3389/fmed.2022.1062450.
- 152) Blennow O, Vesterbacka J, Tovatt T, Nowak P. Successful combination treatment for persistent SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2023 Feb 14]. *Clin Infect Dis*. 2023;ciad085. doi:10.1093/cid/ciad085
- 153) Kabbani D, Sonpar A, Weyant B, et al. Immune-Based Therapy for Hospitalized Patients With COVID-19 and Risk of Secondary Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2022;10(1):ofac655. Published 2022 Dec 7. doi:10.1093/ofid/ofac655
- 154) 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.
- 155) 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
- 156) 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.
- 157) Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):906-916. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168
- 158) Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, et al. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *J Hosp Med*. 2020;15(8):489-493. doi:10.12788/jhm.3497
- 159) Ramakrishnan S, Nicolau DV Jr, Langford B, et al. Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2021 Jun;9(6):e55]. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):763-772. doi:10.1016/S2213-2600(21)00160-0

- 160) Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, 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 [published correction appears in *Lancet*. 2021 Aug 18;]. *Lancet*. 2021;398(10303):843-855. doi:10.1016/S0140-6736(21)01744-X
- 161) Ezer N, Belga S, Daneman N, 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. Published 2021 Nov 2. doi:10.1136/bmj-2021-068060
- 162) Clemency BM, Varughese R, Gonzalez-Rojas Y, 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):42-49. doi:10.1001/jamainternmed.2021.6759
- 163) RECOVERY Collaborative Group. Baricitinib in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial and updated meta-analysis [published correction appears in *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102]. *Lancet*. 2022;400(10349):359-368. doi:10.1016/S0140-6736(22)01109-6
- 164) Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(9):795-807. doi:10.1056/NEJMoa2031994
- 165) Wolfe CR, Tomashek KM, Patterson TF, et al. Baricitinib versus dexamethasone for adults hospitalised with COVID-19 (ACTT-4): a randomised, double-blind, double placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022;10(9):888-899. doi:10.1016/S2213-2600(22)00088-1
- 166) REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491-1502. doi:10.1056/NEJMoa2100433
- 167) Recovery.Collaborative.Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637-4
- 168) EMA. Kineret (anakinra). Accessed 8 March 2022
- 169) Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, 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-e697. doi:10.1016/S2665-9913(21)00216-2
- 170) [Covid-19-vaccination av barn från 12 år i Sverige – beslutsunderlag september 2021. \[Internet\]. \[cited 2022 feb 04\]. Available from: Covid-19-vaccination-barn-12-ar-Sverige \(folkhalsomyndigheten.se\)](#)
- 171) [Zimmermann, P. & Curtis, N. \(2021\). Archives of Disease in Childhood, 106 \(5\), 429-439. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338.](#)
- 172) [Göttinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al for the; ptbnet COVID-19 Study Group. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2020 Sep;4\(9\):653-661. doi: 10.1016/S2352-4642\(20\)30177-2. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32593339; PMCID: PMC7316447.](#)
- 173) [Parcha V, Booker KS, Kalra R, et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. Sci Rep. 2021 May 13;11\(1\):10231. doi: 10.1038/s41598-021-89553-1. PMID: 33986390; PMCID: PMC8119690.](#)
- 174) [Howard-Jones AR, Bowen AC, Danchin M, et al. COVID-19 in children: I. Epidemiology, prevention and indirect impacts. J Paediatr Child Health. 2022;58\(1\):39-45. doi:10.1111/jpc.15791](#)
- 175) Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Incidence Rates and Clinical Outcomes of SARS-CoV-2 Infection With the Omicron and Delta Variants in Children Younger Than 5 Years in the US. *JAMA Pediatr*. 2022;176(8):811-813. doi:10.1001/jamapediatrics.2022.0945

- 176) Peeples L. Understanding Kids and COVID. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Mar 29;119(13): e2203753119. doi: 10.1073/pnas.2203753119. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35316141; PMCID: PMC9060488.
- 177) COVID Data Tracker. Nationwide Commercial Lab Pediatric Antibody Seroprevalence. Available at: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#pediatric-seroprevalence> (Accessed on February 26, 2023).
- 178) Marks KJ, Whitaker M, Anglin O, et al. Hospitalizations of infants and children aged 0-4 years with laboratory-confirmed COVID-19 – COVID-NET, 14 States, March 2020 – February 2022. MMWR. 2022;71(11);429-36. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm71>
- 179) CDC. Demographic trend of COVID-19 cases and deaths in the US reported to CDC, Centers for Disease Control and Prevention. Available at. <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#demographics>. Accessed [February 04, 2022].
- 180) [Covid-19-vaccination av barn från 12 års ålder i Sverige, teknisk rapport \(folkhalsomyndigheten.se\)](https://www.folkhalsomyndigheten.se/rapporter/2022/covid-19-vaccination-av-barn-fran-12-ars-aldern-i-sverige-2022)
- 181) [Avlidna i covid-19 - Socialstyrelsen](https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/statistik-over-antal-avlidna-i-covid-19/)- www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/statistik-over-antal-avlidna-i-covid-19/ Accessed: February 24, 2023
- 182) COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [February 24, 2023].
- 183) [RCPCH COVID-19 guidance for management of children admitted to hospital and non-hospitalised children at risk of severe disease –february 24 2023.pdf](https://www.rcpch.co.uk/media/1000000/rcpch-covid-19-guidance-for-management-of-children-admitted-to-hospital-and-non-hospitalised-children-at-risk-of-severe-disease-february-24-2023.pdf). Accessed [February 05, 2022]
- 184) Kahn R, Berg S, Berntson L, 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):354-362. doi:10.1111/apa.16191
- 185) Covid-19 in Pregnancy; scientific studies. Available from: <https://ripe-tomato.org/2020/05/15/covid-19-in-pregnancy-101-onwards/>
- 186) Ahlberg M, Neovius M, Saltvedt S, Söderling J, Pettersson K, Brandkvist C, et al. Association of SARS-CoV-2 Test Status and Pregnancy Outcomes. JAMA. 2020 Nov 3;324(17):1782–5.
- 187) Allotey J, Stallings E, Bonet M et al for PregCOV-19 Living Systematic Review Consortium. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020 Sep 1;370:m3320. doi: 10.1136/bmj.m3320 uppdaterad 2 febr 2021.
- 188) Norman M, Navér L, Söderling J, Ahlberg M, Hervius Askling H, Aronsson B, et al. Association of Maternal SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy With Neonatal Outcomes. JAMA. 2021 May 25;325(20):2076–86.
- 189) Covid-19 [Internet]. Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. Available from: <https://www.medscinet.se/infpreg/healthcareinfoMore.aspx?topic=46>
- 190) Stock SJ, Carruthers J, Calvert C et al. SARS-CoV-2 infection and COVID-19 vaccination rates in pregnant women in Scotland. Nat Med. 2022 Jan 13. doi: 10.1038/s41591-021-01666-2. Epub ahead of print. PMID: 35027756.
- 191) LongCOVID: major findings, mechanisms and recommendations. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Nat Rev Microbiol. 2023 Jan 13:1-14. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
- 192) Long covid—mechanisms, risk factors, and management. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. BMJ. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648.

- 193) WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. World Health Organization; 2021.
- 194) <https://www.socialstyrelsen.se/coronavirus-covid-19/stod-till-halso-och-sjukvard/>
- 195) <https://kunskapsstyrningvard.se/kunskapsstyrningvard/kunskapsstod/kunskapsstodcovid19/postcovid.56571.html>

Remissversion (version 5 mars 2023)