



KUNGL.
VETENSKAPS-
AKADEMIEN

THE ROYAL SWEDISH ACADEMY OF SCIENCES

VAD KAN VI LÄRA AV PANDEMIN?

Kunskapsöversikter från Kungl. Vetenskapsakademiens
expertgrupp om covid-19

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

	Förord	3
KAPITEL 1	Smittskyddsarbetet i Sverige – ansvar och organisation	7
KAPITEL 2	Smittspridning och smittskyddsåtgärder under pandemins olika faser	15
KAPITEL 3	Beteendepåverkande åtgärder för att minska smittspridningen	25
KAPITEL 4	Beteende och psykisk hälsa – en beteendevetenskaplig bedömning	30
KAPITEL 5	Immunförsvaret efter SARS-CoV-2-infektion	39
KAPITEL 6	Immunförsvaret efter covid-19-vaccination	45
KAPITEL 7	Medicinsk behandling	52
KAPITEL 8	Långtidskomplikationer – postakut covid-19-syndrom	56
KAPITEL 9	Undanträngningseffekter inom sjukvården	65
KAPITEL 10	Viruset, infektionens förlopp och hur viruset framkallar sjukdom på molekylär nivå	72
KAPITEL 11	Dagens och morgondagens läkemedel	93

FÖRORD

Kungl. Vetenskapsakademiens expertgrupp om covid-19 har utarbetat en rapport med kunskapsöversikter om olika teman kring sjukdomen och SARS-CoV-2, det virus som orsakar den. Rapporten riktar sig till svenska beslutsfattare, opinionsbildare, journalister och en intresserad allmänhet med eller utan grundläggande medicinsk utbildning. Avsikten är att presentera vetenskap som är relevant för svensk covid-19-hantering på ett lättillgängligt vis.

Gruppens slutsatser, lärdomar och rekommendationer inför framtida pandemier återfinns i en separat sammanfattande del som också översiktligt redogör för rapportens kapitel. Både rapport och sammanfattande del finns på Akademiens webbplats, www.kva.se/covid19slutrapport

UPPDRAG

Kungl. Vetenskapsakademien tillsatte hösten 2020 en expertgrupp för att inventera kunskapsläget om viruset SARS-CoV-2, sjukdomen covid-19 och dess spridning i samhället. Gruppen har arbetat mellan november 2020 och november 2021. Gruppen skulle i första hand belysa kunskapsläget fram till slutet av 2021 och återstående luckor i vår kännedom om viruset och sjukdomen. Gruppen skulle också undersöka vilka lärdomar som går att dra när det gäller smittskydd, vaccination och behandling av covid-19. En ytterligare uppgift var att reflektera över hur samverkan mellan vetenskapssamhälle, statsmakter, myndigheter och vård kan utvecklas inför framtiden.

ARBETSPROCESS

Gruppens kunskapsinhämtning har skett genom att ledamöterna följt den vetenskapliga litteraturen inom sina respektive områden. Fokus har legat på refereegranskade publikationer i tidskrifter av hög vetenskaplig kvalitet, liksom andra relevanta publikationer som *Editorials* och hemsidor från organisationer som exempelvis *Centers For Disease Control and Prevention* (CDC). Icke-refereegranskade studier och information från seminarier och konferenser har också spelat en viktig roll för de delrapporter som publicerats under arbetets gång. I rapporten har resultat från vetenskapliga publikationer fram till oktober 2021 inkluderats. Dessutom har gruppens ledamöter kontinuerligt inhämtat information från andra forskare, smittskyddsläkare och företrädare för olika organisationer nationellt och internationellt.

Arbetet har skett inom fyra arbetsgrupper. Dessa har samlat in tillgängliga data och formulerat kunskapsöversikter inom sina delområden, vilka sedan diskuterats av expertgruppen. Expertgruppen har slutligen enats om slutsatser och lärdomar från pandemin.

EXPERTGRUPPENS LEDAMÖTER

Gruppens medlemmar är antingen ledamöter av Kungl. Vetenskapsakademien eller andra framstående forskare inom området.

STAFFAN NORMARK, ordförande, professor i molekylär mikrobiologi och smittskydd, Karolinska Institutet

ANDERS HALLBERG, professor i läkemedelskemi, Uppsala universitet

ARI HELENIUS, professor i biokemi, ETH (Swiss Federal Institute of Technology), Zürich

JAN HOLMGREN, professor i medicinsk mikrobiologi, Göteborgs universitet

GUNILLA KARLSSON HEDESTAM, professor i vaccinimmunologi, Karolinska Institutet

ANNIKA LINDE, adjungerad professor emerita i klinisk virologi, Karolinska Institutet

MARIA MASUCCI, professor i virologi, Karolinska Institutet

JAN NILSSON, professor i experimentell kardiovaskulär forskning, Lunds universitet

Till expertgruppen har knutits nedanstående referensgrupp, som bidragit i arbetet med rapportens olika kunskapsöversikter.

BIRGITTA HENRIQUES-NORMARK, professor i klinisk mikrobiologi, Karolinska Institutet

EMILY HOLMES, professor i psykologi, Uppsala universitet

PETER JAGERS, professor i matematisk statistik, Chalmers tekniska högskola, Göteborg

OLLE KÄMPE, professor i klinisk endokrinologi, Karolinska Institutet

HANS-GUSTAF LJUNGGREN, professor i infektionsmedicin, Karolinska Institutet

BENGT NORDÉN, professor i fysikalisk kemi, Chalmers tekniska högskola, Göteborg

KERSTIN SAHLIN, professor i företagsekonomi, Uppsala universitet och vice preses i Kungl. Vetenskapsakademien

HANS WIGZELL, professor i immunologi, Karolinska Institutet

Följande jäv/bindningar har anmälts av expert- och referensgruppens ledamöter:

ANNIKA LINDE - Regionfullmäktige Stockholm

BIRGITTA HENRIQUES-NORMARK - mindre anknytning till Folkhälsomyndigheten

Förutom ovanstående expert- och referensgrupp har följande forskare bidragit i arbetet med vissa kunskapsöversikter:

PETTER BRODIN, professor i pediatrik immunologi, Karolinska Institutet

JUDITH BRUCHFELDT, docent i infektionssjukdomar, Karolinska Institutet

MARKUS HEILIG, professor i psykiatri, Linköpings universitet

KLAS KÄRRE, professor i molekylär immunologi, Karolinska Institutet

SUSANNE LUNDIN, professor i etnologi, Lunds universitet

DANIEL VÄSTFJÄLL, professor i kognitiv psykologi, Linköpings universitet

ARBETSGRUPPER

Ledamöterna i expert- och referensgrupperna har fördelat sig i arbetsgrupper med ansvar för var sitt delområde. En av arbetsgrupperna har knutit ytterligare adjungerade experter till sig.

Arbetsgrupp 1:

Transmission, prevention, infektionsepidemiologi

Staffan Normark, Annika Linde, Birgitta Henriques-Normark, Emily Holmes, Peter Jagers, Bengt Nordén, Kerstin Sahlin, Hans Wigzell

Arbetsgrupp 2:

Viral patogenes, sjukdomsmekanismer, potentiella targets, läkemedelsutveckling

Maria Masucci, Anders Hallberg, Ari Helenius

Arbetsgrupp 3:

Kliniska behandlingsåtgärder, långtidscovid, undanträngningseffekter inom sjukvården

Jan Nilsson, Hans-Gustaf Ljunggren, Petter Brodin, Judith Bruchfeldt, Markus Heilig, Klas Kärre, Susanne Lundin

Arbetsgrupp 4:

Immunförsvaret mot SARS-CoV-2-infektion, utveckling av covid-19-vacciner och vaccinernas skyddseffekt

Gunilla Karlsson Hedestam, Jan Holmgren, Olle Kämpe, Hans Wigzell

RAPPORTENS UPPLÄGG

Varje kapitel i rapporten är författat av olika experter och har därför olika stil, omfång och detaljrikedom. Vart och ett är tänkt att kunna läsas fristående, eftersom expertgruppen förutsett att olika kapitel kommer att läsas av olika intressenter. Viss upprepning kan således förekomma för dem som läser alla kapitel. Två särskilt omfångsrika och detaljrika kapitel, vilka framför allt riktar sig till en medicinskt insatt publik, har försetts med separata, mer lättillgängliga sammanfattningar. Dessa två kapitel är förlagda sist i rapporten.

I rapporten anges de huvudansvariga för respektive kapitel.

Expertgruppens slutsatser, lärdomar och rekommendationer inför framtida pandemier återfinns i en separat sammanfattande del som också översiktligt redogör för rapportens kapitel. Både rapport och sammanfattande del finns på Akademiens webbplats, www.kva.se/covid19slutrappport

PUBLICERADE DELRAPPORTER UNDER 2020 OCH 2021

Expertgruppen har under arbetets gång publicerat sex delrapporter på Akademiens webbplats:

Delrapport nr 1 (nov-20, uppdaterad feb-21): Åtgärder för att minska spridningen av covid-19

Delrapport nr 2 (feb-21): Effektivare övervakning och analys krävs för att hantera viruset och dess mutationer

Delrapport nr 3 (apr-21): Postakut covid-19-syndrom – långtidskomplikationer av covid-19

Delrapport nr 4 (maj-21): Immunitet och vacciner mot SARS-CoV-2

Delrapport nr 5 (jun-21): Beteende och psykisk hälsa ett år in i covid-19-pandemin – insikter från beteendevetenskap

Delrapport nr 6 (sept-21): Covid-19-vaccination och skydd mot deltavarianten

Tre av delrapporterna har delvis uppdaterats och ingår som kapitel i rapporten. Det gäller delrapport nummer 1 som nu har titeln **KAPITEL 3 Beteendepåverkande åtgärder för att minska smittspridningen**. Delrapport nummer 3 återfinns som **KAPITEL 8** i rapporten under rubriken *Långtidskomplikationer – postakut covid-19-syndrom*. Delrapport 5 benämns **KAPITEL 4 Beteende och psykisk hälsa – en beteendevetenskaplig bedömning**. Information från resterande delrapporter är införlivad i rapportens övriga kapitel.

Expertgruppens uttalanden och rapporter speglar expertgruppens uppfattning och ska inte ses som ett uttalande eller ställningstagande av Kungl. Vetenskapsakademien som helhet.

Projektet möjliggjordes genom bidrag från **MARIANNE OCH MARCUS WALLENBERGS STIFTELSE** samt **STIFTELSEN FÖR STRATEGISK FORSKNING**.

KAPITEL 1

Smittskyddsarbetet i Sverige – ansvar och organisation

ANNIKA LINDE

Smittskyddsarbetet i Sverige har genomgått många organisatoriska förändringar sedan det tog fart under 1800-talet. Den generella krisberedskapen i landet bygger på att den som är ansvarig för den dagliga verksamheten också är ansvarig i en kris. Det skapar en lång och komplicerad ansvarskedja där alla delar måste fungera. I denna korta sammanfattning av hur krisberedskapen och smittskyddsarbetet i Sverige är organiserade tar vi bara upp det som kan vara viktigt för att förstå hanteringen av covid-19-pandemin i Sverige.

Citat från regeringskansliets webbplats: *"Det övergripande ansvaret för hantering av kriser i Sverige ligger på Regeringskansliet [1]. Frågor som gäller samhällets krishantering är samlade under inrikesministern i justitiedepartementet, som också samordnar Regeringskansliets krishantering då flera departement berörs. Inrikesministerns statssekreterare leder det samlade krishanteringsarbetet. Regeringens uppgifter gäller i första hand strategiska frågor. Ansvaret för ledning och samordning av det operativa arbetet i kris ligger på berörda myndigheter, men i första hand på Myndigheten för samhällsskydd och beredskap (MSB)".*

Texten definierar inte vad som är strategiska respektive operativa frågor. De enorma etiska problem som uppstår vid kriser berörs inte heller. Senare står det i texten att Regeringskansliet ska stödja regeringen i krishanteringsarbetet [2]. Det står också att ansvarsprincipen ligger till grund för arbetet vid kriser, såväl inom Regeringskansliet som i övriga delar av samhället [3].

ANSVARSPRINCIPEN – ANSVARIG FÖR DAGLIG VERKSAMHET ANSVARAR I KRIS

Ansvarsprincipen innebär att den som har det dagliga ansvaret för en verksamhet i Sverige ska förbereda verksamheten för, och leda den, också i en kris. Detta är lätt att formulera, men för de flesta verksamheter finns en lång, komplicerad ansvarskedja och alla delar måste fungera. Exempelvis har äldreården, och inte minst den som skett i privat regi, blivit starkt kritiserad för att många avlidit under pandemin. Det är emellertid kommunerna som har ansvaret för hur äldreården bedrivs. De har en skyldighet att se till att det som bör finnas tillgängligt vid en kris också finns, oavsett om vården bedrivs privat eller genom kommunal försorg. Kommunerna tar sitt ansvar bland annat genom de krav de ställer vid upphandling av verksamheter och genom kontroll och uppföljning av såväl kommunalt som privat driven verksamhet. Efter en offentlig utredning 2011 har kommunerna successivt

övertagit ansvaret för hemsjukvården, det vill säga sjukvård för dem som själva har svårt att ta sig till en läkarmottagning. Region Stockholm har inte genomfört denna omorganisation.

Ansvarsprincipen omfattar beredskap för olika former av kriser. Såväl centrala som lokala myndigheter ansvarar för den övergripande nationella respektive lokala planeringen inför kriser inom det egna verksamhetsområdet. Verksamheterna själva ska se till att det som behövs för den egna yrkesutövningen finns på plats.

Ansaret för samordningen av den svenska pandemihanteringen ligger på Folkhälsomyndigheten (Fohm). Fohm ansvarar också för att delegera uppgifter till de myndigheter som berörs av en fråga. I varje region finns en smittskyddsläkare, som är en egen myndighet med ledningsansvar för det regionala smittskyddsarbetet och för den regionala smittskyddsenheten. Smittskyddsläkarna och deras organisation samverkar intensivt med Fohm. Socialstyrelsen svarar för råd och riktlinjer avseende vård och omsorg [4], medan Inspektionen för vård och omsorg (IVO) ska kontrollera att givna föreskrifter följs [5]. Som vi nämnt kom många brister i dagen i pandemins inledningsskede när det gäller sjukvård till äldre och smittskyddet på olika boenden. Mycket talar för att de styrande i Sverige hade en övertro på samtliga samhällsaktörers förmåga att självständigt skapa en fungerande krisberedskap.

FOLKHÄLSOMYNDIGHETENS PANDEMIPLAN FÖR PANDEMISK INFLUENZA

Folkhälsomyndigheten presenterade 2019 en pandemiplan, uppdelad i tre delar. Planen handlar om förberedelser inför en pandemi, hur pandemiplanen ska kommuniceras till allmänheten och om läkemedel [6]. Nationella pandemigruppen presenteras i planen. Pandemigruppen består av representanter för samtliga myndigheter som har en roll vid en kris, men det är svårt att hitta offentlig information kring hur samverkan mellan myndigheterna har bedrivits under den aktuella pandemin. Pandemiplanen inleds med följande: *”En pandemi innebär att en ny typ av **influensavirus*** sprids och smittar människor i stora delar av världen. Det innebär ofta stora konsekvenser för vårt samhälle. Genom att försöka minska smittspridningen och fördröja pandemins förlopp, finns möjlighet att spridningskurvas topp förskjuts och planas ut. På detta sätt kan belastningen på sjukvården och samhället minska eftersom andelen sjuka vid ett givet tillfälle (kurvas topp) minskar, tiden för förberedelser ökar och vaccin hinner bli tillgängligt. En sådan effekt kan uppnås med hjälp av medicinska åtgärder (bland annat antiviral behandling och vaccinationer) och icke-medicinska åtgärder (bland annat social distansering)”*.

SKILLNADER MELLAN CORONA- OCH INFLUENSAVIRUS KAN HA PÅVERKAT PANDEMIPLANENS EFFEKTIVITET

Att pandemiplanen i sin helhet fokuserar på pandemisk influensa kan ha haft betydelse för hur framför allt förberedelserna för icke-medicinska åtgärder, som exempelvis nedstängningar, provtagning, smittspårning och andningsskydd, hanterades i Sverige under pandemin [SE KAPITEL 2]. Mot influensa fanns bland annat lager av läkemedel, och förberedelser för produktion av vaccin mot nya influensatyper var gjorda. Tidigare influensapandemier har också haft betydligt explosivare förlopp än covid-19-pandemin,

* Fet stil insatt av författaren

och det har varit svårt att visa att åtgärder som social distansering haft effekt mot influensaspridning. Detta kan vara delförklaringar till att Sverige var relativt oförberett på att hantera covid-19-pandemin, såväl avseende genomtänkta smittskyddsåtgärder som lagstiftning och myndighetssamverkan. Detta utreds detaljerat av Coronakommissionen (7). Kommissionen utreder också varför Sverige inte till en början kunde utföra virologiska analyser i samma omfattning som jämförbara europeiska länder. De flesta andra länder var troligen lika oförberedda som Sverige när pandemin kom. Flertalet i Europa valde, sannolikt delvis därför, betydligt hårdare restriktioner än Sverige för att hindra den tidiga smittspridningen. Detta gällde inte minst inresor till landet i fråga. Den stora skillnaden i resultat när det gäller svår sjuklighet och dödsfall mellan de nordiska länderna uppstod i det inledande skedet av pandemin. Detta visar hur viktigt det är att såväl globalt som nationellt försöka hindra tidig smittspridning med alla möjliga medel.

OM ORGANISATIONER AV SMITTSKYDD SINSTITUTET LEDDE TILL FOLKHÄLSOMYNDIGHETEN

Folkhälsomyndigheten (Fohm), har enligt §26 i regeringens instruktion uppdrag att övervaka planläggningen av beredskapen hos de organisationer som svarar för landets smittskydd och ta initiativ till åtgärder som skyddar befolkningen mot smittsamma sjukdomar och andra allvarliga hälsohot, exempelvis internationella hot mot människors hälsa (8). Innan Fohm bildades 2014 låg dessa uppdrag på Socialstyrelsens smittskyddsenhet, liksom hela det övergripande ansvaret för landets smittskydd och internationella rapportering av bland annat smitthot. Smittskyddsinstitutet (SMI) var en expertmyndighet med uppdrag att samla in och analysera data. Institutet ansvarade för metodutveckling kring mikrobiologi, epidemiologi och smittskydd, inklusive vaccnutveckling och vaccinövervakning. Statsepidemiologen hade endast uppdraget att ansvara för övervakningen av spridningen av smittsamma sjukdomar i landet. SMI delfinansierade också sex stycken professorer inom olika grenar av smittskyddet, som var anslutna till Karolinska Institutet. Dessutom var flera av de övriga ledande forskarna vid SMI adjungerade professorer vid Karolinska Institutet.

Efter en regeringstillsatt utredning 2008 (9) ombildades Smittskyddsinstitutet. Från att ha varit en expertmyndighet blev institutet 2009 en myndighet med ett mera övergripande ansvar. Professurerna lades ner och professorerna övergick till tjänster vid Karolinska Institutet. De externa forskningsuppdragen avvecklades successivt. Smittskyddsinstitutets egen diagnostik inskränktes till att omfatta enbart ”särpräglad diagnostik”; ovanliga undersökningar som bara kan upprätthållas vid ett laboratorium, eller där proverna kräver hantering vid högsäkerhetslaboratorium. Forsknings- och utvecklingsarbetet inskränktes till vissa områden av speciell betydelse för det nationella smittskyddet som antibiotikaresistens, influensavirus och mycket farliga mikroorganismer, exempelvis ebola. Ett omfattande arbete påbörjades med att utveckla nationell referensdiagnostik. Andra svenska laboratorier, med speciellt hög kompetens för vissa infektioner, fick ansvar för att utveckla diagnostiken och stå för referensfunktioner för dessa. SLIM (10), svenskt laboratorienätverk inom mikrobiologi, utvecklades.

Ombildningen av Smittskyddsinstitutet avslutades 2014 genom att myndigheten slogs ihop med Folkhälsoinstitutet i Östersund. Den nya Folkhälsomyndigheten fick ett övergripande ansvar för svensk folkhälsa. Alla Socialstyrelsens uppdrag inom smittskyddet

överfördes till Fohm, som nu har en avdelning för folkhälsoanalys och datautveckling. Den innefattar både smittskydd och hälsoskydd. Där finns även en ny enhet för samordning av vaccination mot covid-19 [11]. Diagnostik och viruskaraktisering handhas vid avdelningen för mikrobiologi [12].

INSAMLINGEN AV INFORMATION KRING SMITTOR ÄR SMITTSKYDDETS GRUNDPELARE

Utvecklingen av infektionsepidemiologin började på allvar i mitten av artonhundratalet. Den engelske läkaren John Snow kunde 1855 visa att kolera sprids med vatten, genom att han systematiskt undersökte varifrån de som insjuknat tagit sitt dricksvatten. Detta lade grunden till att man metodiskt började leta efter gemensamma faktorer som kunde förklara hur smitta sprids.

Insamling av olika typer av data är alltså grunden för epidemiologin. För att data ska vara användbara som underlag för analyser som leder fram till förebyggande åtgärder måste de vara relevanta och så fullständiga som möjligt. I Sverige definierar smittskyddslagen [13] vilka data som ska samlas in och vilket ansvar smittskyddsläkarna och Smittskyddsinstitutet har för att smittskyddet ska fungera. För närvarande (oktober 2021) omfattar lagen 67 sjukdomar. De delas in i anmälningspliktiga, smittspårningspliktiga, allmänfarliga och samhällsfarliga sjukdomar.

Covid-19 klassades i februari 2021 som en samhällsfarlig sjukdom av regeringen [14]. Det betyder att man bedömt att en omfattande spridning kunde få allvarliga konsekvenser för hela samhället. Speciella åtgärder för att förhindra spridning av en samhällsfarlig sjukdom får vidtas, både av Fohm och regeringen (*smittskyddslagen kap 3 §8–10*).

FÖR ATT HANTERA PANDEMIN KRÄVS INFORMATION FRÅN MÅNGA KÄLLOR

Det är viktigt att insamlingen av information om smittsamma sjukdomar som på olika sätt hotar vår hälsa blir så komplett som möjligt. Därför är kraven höga. I smittskyddslagen 3 kap. 1§ står att om en läkare misstänker eller konstaterar att en patient har smittats av en allmänfarlig sjukdom eller annan anmälningspliktig sjukdom, ska denne utan dröjsmål anmäla detta till smittskyddsläkaren i den aktuella regionen och till Fohm. Anmälningsplikten gäller också läkare vid laboratorium som utför mikrobiologisk diagnostik. Även personer som är ansvariga för sådana laboratorier och läkare som utför obduktioner är skyldiga att anmäla fall. Genom att anmälningarna ska göras på flera ställen blir chansen större att samtliga fall anmäls, än om bara en enskild enhet skulle vara ansvarig för anmälningarna. Den läkare som behandlar patienten ska i sin anmälan fylla i ett omfattande frågeformulär som förutom patientens namn och personnummer ska innehålla kontaktuppgifter, liksom den sannolika smittkällan och de sannolika smittvägarna. Åtgärder som läkaren har vidtagit för att hindra smittspridning och andra uppgifter av betydelse för smittskyddet ska också rapporteras. Behandlande läkare (eller smittskyddsläkaren) måste därför informera sig om vem eller vad som kan ha överfört smittan, och om vilka andra personer som kan ha smittats. Den enskilde patienten är skyldig att lämna de upplysningar som han eller hon kan lämna. En eventuell smittad kan sättas i karantän och åtgärder mot resande och kontroll av resenärer kan vidtas.

Att de som ansvarar för olika smittskyddsåtgärder får vetskap om eventuella fall av en farlig smittsam sjukdom inom sitt ansvarsområde, är en grundförutsättning för att smittskyddet ska kunna fungera. Det är också viktigt för att det ska gå att jämföra data mellan olika regioner och olika länder. I Sverige har successivt ett mycket effektivt smittskydds- och övervakningssystem byggts upp, och det är regionernas smittskyddsläkare som är huvudansvariga för att de åtgärder som situationen kräver kommer till stånd. Sedan drygt tio år använder såväl laboratorier som läkare det elektroniska anmälningssystemet SmiNet. I det finns formulär med relevanta frågor för alla anmälningspliktiga sjukdomar som ansvarig läkare ska fylla i.

Data om personer som tagits in på sjukhus och får intensivvård samlas dessutom in av Svenska intensivvårdsregistret, och överförs därifrån till Socialstyrelsen och Fohm. Socialstyrelsens och Fohm:s statistik över avlidna i covid-19 skiljer sig något ifrån varandra. Fohm beräknar antalet avlidna från laboratoriebekräftade covid 19-fall som avlidit inom 30 dagar från ett positivt testresultat. Socialstyrelsens statistik baseras på det dödsorsaksintyg som utfärdats av den läkare som konstaterat dödfallet. Skillnader och likheter i statistiken över döda i covid-19 som redovisats av Folkhälsomyndigheten och Socialstyrelsen analyseras fortlöpande [15].

DELAR AV SMITTSKYDDSLAGENS BESTÄMMELSER UPPHÄVDES UNDER PANDEMINS GÅNG

Trots att SmiNet är relativt smidigt och väletablerat innebar de kliniska anmälningarna och smittspårningen en stor belastning på redan pressade medicinskt verksamma läkare och smittskyddsläkarna när sjukdomsfallen i covid-19 blev många. På grund av brist på personal och provtagningsmaterial fungerade inte smittskyddslagens krav på provtagning och anmälningar när smittspridningen blev för omfattande. Folkhälsomyndighetens generaldirektör föreskrev då att man skulle kunna göra avsteg från lagen (HSLF-FS 2020:10, 23 och 45). När det gäller allmänfarlig sjukdom är detta ett juridiskt tveksamt förfarande. För att vi i framtiden ska kunna efterleva smittskyddslagen och effektivt begränsa smittspridningen vid en pandemi, behöver vi ha en pandemiberedskap med långt flera anmälare och smittspårare och större möjligheter till provtagning än vi hittills haft under covid-19-pandemin. För bristerna när det gäller provtagning och smittspårning under den pågående pandemin kan flertalet av dem som hanterat det svenska smittskyddsarbetet kritiseras. Men en situation kan också uppkomma då det på grund av en mycket stor spridning av en samhällsfarlig sjukdom inte är meningsfullt att smittspåra och anmäla alla. Mycket tidigt under en pandemi är det ofrånkomligt att det saknas undersökningsmöjligheter för ett alldeles nytt smittämne. Smittskyddslagen bör därför ses över inför en framtida pandemi, så att den medger anpassningar som kan bli nödvändiga allteftersom denna framskrider.

RAPPORTERING INOM VACCINATIONSPROGRAMMET

Utförda covid-19-vaccinationer rapporteras löpande i Folkhälsomyndighetens vaccinregister [16]. Att dessa data finns är viktigt för att man ska kunna följa effekten av vaccinationsprogrammet. En utvärdering av skyddet för personer över 65 år har publicerats [17]. Misstänkta biverkningar rapporteras till Läkemedelsverket [18], som successivt

analyserar om misstankarna är relevanta. Läkare är skyldiga att rapportera misstänka biverkningar, men också privatpersoner kan göra detta.

VIKTIGT ATT DATA SAMLATS IN PÅ LIKNANDE SÄTT VID INTERNATIONELLA JÄMFÖRELSE

Avidentifierade data från SmiNet, intensivvårdsregistret och SMI:s bedömning av dödstalen överförs till internationella databaser, i första hand till det Europeiska smittskyddsinstitutet (ECDC) och Världshälsoorganisationen (WHO). Motsvarighet till Fohm:s övervakning av smittsamma sjukdomar finns i alla länder, men de fungerar naturligtvis lite olika. Det svenska elektroniska anmälningssystemet SmiNet är väletablerat, och är en god garant för att alla laboratoriediagnostiserade fall blir anmälda. När det gäller covid-19 har emellertid provtagningen varit ett stort problem. Sverige har internationellt sett testat få personer (KAPITEL 2) och det betyder att antalet sjuka har undervärderats, oklart hur mycket.

ECDC, men även andra institut, samlar in data om de åtgärder som olika länder infört för att förhindra smittspridning. Detta sker genom att man följer upp information från officiella källor. Eftersom denna rapportering inte är exakt definierad har datainformationen brister. Också om informationen är fullständig, kan inte rapporteringen säkerställa hur åtgärderna har efterlevts. Att göra jämförelser mellan olika länders åtgärder är alltså mycket svårt. En källa som ändå använts i vetenskapliga publikationer är "Covid-19 Government Response Tracker" (19) från universitetet i Oxford. Den ligger bland annat till grund för de bedömningar av skärpan i ländernas nedstängningar som presenterats i två vetenskapliga artiklar om nordiska och europeiska länders tidiga åtgärder.

För vår analys av effekten av Sveriges åtgärder under det tidiga skedet av covid-19-spridningen, har vi i första hand valt att jämföra de nordiska länderna (SE KAPITEL 2). Anledningen är att dessa länder har en likartad rapportering som Sverige, men också likvärdiga styrelseskick och ekonomiska förutsättningar. De har också jämförbar sjukvård, motsvarande befolkningsunderlag och klimat.

SVÅRT ATT FÖRUTSÄGA PANDEMIUTBREDNING

De data som samlats in nationellt och internationellt har använts som underlag för analyser av många olika slag, såväl av ansvariga myndigheter som forskare. Dessa vill i första hand kunna förutsäga den framtida utvecklingen av pandemin, för att dimensionera sjukvårdsbehov och värdera effekten av insatta åtgärder. Därmed kan de få underlag för fortsatta medicinska och epidemiologiska analyser. För att beskriva smittspridningen har det så kallade R-talet blivit centralt. Det visar hur många personer som i genomsnitt smittas av en infekterad person i en viss omgivning. Det är ett komplext begrepp som delvis är beroende av R_0 , ett tal som beskriver virusets inneboende förmåga att smitta. R_0 har ökat allteftersom viruset muterat till varianter med bättre förmåga att binda sig till celler, och att föröka sig när det väl nått sin värdcell. R visar hur många personer som smittas av en person i ett visst samhälle, och beror både på virusets smittsamhet (R_0), men också på hur mottaglig befolkningen är och hur man hanterar smittan. Om R ligger under 1 minskar smittan för att så småningom försvinna, medan tal över 1 visar att antalet smittade ökar.

Den framtida utvecklingen av en pandemi är viktig att känna till, men svår att förutsäga. För att kunna sätta in åtgärder, och inte minst för att dimensionera vården,

görs modelleringar, baserade på de få data som finns tillgängliga. En stor genomgång av ett stort antal modelleringar har visat att de som gjordes i ett tidigt skede av pandemin blev mycket osäkra. De hade därför ett begränsat värde som underlag för att bestämma vilka smittskyddsåtgärder som var lämpliga, liksom för dimensionering av sjukvården [20]. Ökad kunskap om de faktorer som påverkar virus spridningen gör modelleringarna mer tillförlitliga. Av intresse för framtiden är så kallade kontrafaktiska modelleringar, där man lägger in olika förutsättningar i det redan observerade pandemiförloppet och sedan bedömer utfallet. Sådana modelleringar av covid-19-förloppet kan bli viktiga för planeringen inför framtida pandemier.

REFERENSER

1. https://www.regeringen.se/regeringens-politik/krisberedskap/regeringskansliets-krishantering/?TSPD_101_R0=08054bd396ab2000944acd05c896a5c6875ec9e86bc5fa7b9032e2f207ada932e8f25d2fe981f98408ca82de62143000bc23a96689d4f1084a2c0f4b7e709fab7bef8a5594930a6dc19db29856033205a2e2bd55b9b2d94810971ec275e9d816
2. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-20081002-med-instruktion-for_sfs-2008-1002
3. <https://www.krisinformation.se/detta-gor-samhallet/mer-om-sveriges-krishanteringssystem/krishanteringens-grunder>
4. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-2015284-med-instruktion-for_sfs-2015-284
5. <https://www.ivo.se/om-ivo/uppdrag/>
6. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/krisberedskap/pandemiberedskap/>
7. <https://coronakommissionen.com>
8. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/forordning-2021248-med-instruktion-for_sfs-2021-248
9. https://www.regeringen.se/rattsliga-dokument/kommittedirektiv/2008/05/dir.-200860/?TSPD_101_R0=08054bd396ab200030a086892a75b6f13ce7bdf5927bdf98dce3d54e1826ecd9afcb8a3dc7a7b1908b58481f714300023d567ef270454a9b2f1676eaf93ad51bfbe4532f620b88db689a6f2029a2343096e179f7c42ea260d22aec2117809d2
10. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/slim/>
11. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/om-folkhalsomyndigheten/organisation/avdelningar-och-enheter/folkhalsoanalys-och-datautveckling/>
12. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/om-folkhalsomyndigheten/organisation/avdelningar-och-enheter/mikrobiologi/>
13. https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittskyddslag-2004168_sfs-2004-168
14. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/overvakning-och-rapportering/anmalningspliktiga-sjukdomar/>
15. <https://www.socialstyrelsen.se/statistik-och-data/statistik/statistik-om-covid-19/statistik-over-antal-avlidna-i-covid-19/datakallor-for-avlidna-i-covid-19/>

16. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-vaccination-mot-covid-19/uppfoljning-av-vaccination/>
17. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/folkhalsorapportering-statistik/statistikdatabaser-och-visualisering/vaccinationsstatistik/statistik-for-vaccination-mot-covid-19/>
18. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/coronavirus/coronavaccin/inrapporterade-misstankta-biverkningar---coronavacciner>
19. <https://www.bsg.ox.ac.uk/research/research-projects/covid-19-government-response-tracker>
20. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468042721000038>

KAPITEL 2

Smittspridning och smittskydds- åtgärder under pandemins olika faser

STAFFAN NORMARK och ANNIKA LINDE

Smittspridningen av SARS-CoV-2-viruset kunde i andra nordiska länder och Sydostasien hållas på mycket låga nivåer genom tidiga kraftfulla smittskyddsåtgärder, fram tills att deltavarianten spreds över världen. Expertgruppen anser att Sveriges hantering av pandemin varit alltför tillåtande. En gemensam nordisk strategi kunde ha varit framgångsrik både ur medicinskt och socioekonomiskt perspektiv.

FRAMGÅNGSFAKTORER I ANDRA LÄNDER

I detta kapitel redogör vi för några olika länders smittskyddsåtgärder, vilken spridning viruset har fått och de medicinska konsekvenserna av covid-19. Exempelen visar att det var möjligt att hålla smittspridningen på mycket låga nivåer genom insatser, innan deltavarianten av SARS-CoV-2 spreds runt världen. Att i ett tidigt stadium av pandemin införa kraftfulla smittskyddsåtgärder, följda av hög vaksamhet och lokala aktioner vid tecken på ökad spridning ledde till lyckade resultat. Viktigt har varit att hejda antalet sjukdomsfall som uppstått på grund av inresande till landet, så kallade importfall. Andra framgångsfaktorer var att tidigt sätta in traditionell smittspårning och sökande efter personer som varit i kontakt med smittade, isolering av smittade och personer de varit i kontakt med, samt lokala nedstängningar. Att det finns en allmän acceptans för att följa rekommendationer och krav som att hålla fysiskt avstånd, använda munskydd och tvätta händerna, var betydelsefullt. En viktig aspekt som till en början inte uppmärksammades i Sverige, var att smittspridningen pågick genom att vissa smittade individer inte alls kände av några symptom och därmed umgicks i nära kontakt med andra, med följd att de smittade även dessa. Ytterligare personer märkte av sjukdomen först några dagar efter att de börjat smitta andra (asymptomatisk respektive presymptomatisk smittspridning). I Sverige fästes inte heller någon vikt vid att smittan var luftburen.

Invånare i länder med framgångsrik vaccination har kunnat leva näst intill normalt från sommaren 2021, tack vare att verksamma vacciner utvecklades och producerades snabbt (SE KAPITEL 6). Vi har emellertid sett en ökning i reproduktionstalet (R-talet) sedan dess (R-talet är ett mått på hur snabbt en smitta sprider sig, se KAPITEL 1). Att smittan ökar igen beror på spridningen av den smittsammare deltavarianten. Delta har gjort det svårare att dämpa smittspridningen med hjälp av såväl restriktioner som vaccinationer. Men vaccinationerna har hittills kraftigt minskat antalet fall med svår sjukdom.

De nya virusvarianterna upptäcktes först i länder som hade en hög smittspridning. Att

viruset gradvis har kunnat utvecklas till nya varianter är just en effekt av den omfattande, globala spridningen. Denna utveckling för viruset och därmed det fortsatta förloppet av pandemin visar enligt vår åsikt, vikten av att införa kraftfulla, globalt koordinerade åtgärder vid en begynnande spridning av ett tidigare okänt virus. Om detta inte är möjligt, kan svåra medicinska konsekvenser istället förhindras genom nationella och lokala åtgärder. Dessa åtgärder bör vara omfattande, till dess att vi har kartlagt virusets karaktär, de medicinska konsekvenserna och vilka behandlingsmöjligheter vi har till förfogande om viruset skulle leda till svår sjukdom.

Vi illustrerar våra slutsatser genom att visa förloppen i några nordiska länder, men också Singapore, som är ett land som hittills har kunnat hantera pandemin på ett framgångsrikt sätt. Smittspridningen och de medicinska utfallen analyseras. Genom hårdare restriktioner i början av pandemin har nämligen övriga nordiska länder hittills fått betydligt lägre sjuktal och dödstal än Sverige. Ännu är det slutliga medicinska resultatet, liksom de långsiktiga ekonomiska och psykologiska skillnaderna inte klarlagda. Men baserat på vad vi vet nu, anser expertgruppen att Sveriges initiala pandemihantering var alltför tillåtande. Vi anser också att en gemensam nordisk strategi kunde ha varit såväl medicinskt som socioekonomiskt framgångsrik.

En djupgående jämförelse av åtgärder och resultat under det tidiga pandemiförloppet i de nordiska länderna är redan publicerad av andra författare (1).

VAD SOM VAR KÄNT OM SARS-COV-2 VID FÖRSTA NORDISKA PANDEMIVÅGEN I MARS 2020

Den första rapporten från den kinesiska staden Wuhan City om personer som blivit infekterade med ett nytt coronavirus kom den 31 december 2019 (SE KAPITEL 10) från WHO:s lokala kontor i Kina. Den 12 januari rapporterade kinesiska myndigheter det nya virusets genetiska sekvens till WHO. Detta gjorde det möjligt att tidigt diagnostisera infektionen hos sjuka personer genom PCR-test. Samma dag, den 12 januari rapporterade WHO till omvärlden att organisationen fått en beskrivning från Kina om 41 sjukdomsfall i Wuhan. Dessa personer var infekterade med det nya coronaviruset (2019-Cov, senare omdöpt till SARS-CoV-2) under perioden 8 december till 2 januari. Enligt kinesiska myndigheter kunde de flesta smittade kopplas till en specifik marknad i Wuhan. Denna hade stängts den 1 januari och det fanns inte några säkra bevis för att sjukdomen smittade mellan människor. Därför avrådde FN-organet den 10 januari andra länder från att införa reserestriktioner till och från Kina. Detta trots att det första SARS-CoV-2-fallet utanför Kina rapporterats till WHO från Thailand redan den 5 januari. Under januari månad rapporterade många asiatiska länder därefter sjukdomsfall som hade koppling till Wuhan genom att personer hade rest in från det kinesiska området. Trots detta utfärdades fortfarande inga resevarningar från WHO. (Den 12 mars rapporterade WHO att endast 46 länder infört reserestriktioner med Kina.)

Den första kinesiska forskarrapporten om covid-19 som var granskad av utomstående experter, publicerades digitalt av den brittiska medicinska tidskriften *The Lancet* den 24 januari (2). Rapporten beskrev hur sjukdomen utvecklats för de 41 personer som vårdats på sjukhus som WHO informerat om den 12 januari. Den visade att huvuddelen av de insjuknade var män, många med underliggande sjukdomar. De flesta (66 procent) hade besökt Huanan-marknaden i Wuhan. Alla 41 hade lunginflammation med lungförändringar. Tolv utvecklade SARS (*Severe Respiratory Distress Syndrome*) som

krävde intensivvård och respiratorbehandling. Sex patienter avled. Det stod alltså klart för världen redan den 24 januari att SARS-CoV-2 kunde ge upphov till en mycket allvarlig akut lungsjukdom, där patienterna drabbades av låg syresättning som krävde intensivvård med respirator (SE KAPITEL 7 OCH 10).

Den 20 januari offentliggjorde Kina att det fanns säkra belägg för att smittspridning skett från människa till människa. Delvis baserades rapporten på beskrivningen av ett klusterutbrott inom en familj. Rapporten lades ut digitalt den 24 januari i *The Lancet* (3). Den 23 januari sattes staden Wuhan i karantän. Två dagar senare stängde hela provinsen ned liksom allt inrikesflyg till och från Hubei. Samma dag inleddes det kinesiska nyåret, en period med hundratals miljoner resande inom och utom Kina.

Ett mycket uppmärksammat arbete publicerades digitalt i *The Lancet* den 31 januari av en kinesisk forskargrupp (4). Forskarna uppskattade att SARS-CoV-2 under Wuhan-utbrottet hade ett reproduktionstal på 2.68 om inga restriktionsåtgärder infördes. De hävdade att antalet smittade fördubblades på 6,4 dagar. Forskarna gjorde en uppskattning av antalet exporterade sjukdomsfall från Wuhan fram till nedstängningen av staden. Denna studie gav belägg för att lokal smittspridning redan pågick i flera kinesiska storstäder från slutet av januari 2020. Dessa kinesiska storstäder, inklusive Wuhan, hade omfattande flygförbindelser med storstäder utanför Kina. Forskarna avslutade med följande mening: "Independent self-sustaining outbreaks in major cities globally could become inevitable because of substantial exportation of presymptomatic cases and in the absence of large-scale public health interventions. Preparedness plans and mitigation interventions should be readied for quick deployment globally".

Den 30 januari deklarerade WHO att den nya coronavirusepidemin var en "Public Health Emergency of International Concern". Den 11 februari 2020 hade 42 708 fall registrerats i Kina och viruset hade exporterats till 25 länder med totalt 395 rapporterade fall. Redan vid denna tidiga tidpunkt fanns rapporter om begränsad lokal spridning i Tyskland, Frankrike, Japan, Malaysia, Frankrike, Singapore, Spanien, Thailand, Vietnam, Förenade Arabemiraten, Storbritannien och USA. Folkhälsomyndigheten i Sverige rapporterade det första fallet i landet den 31 januari i Jönköping. En kvinna som kommit med flyg från Wuhan var smittad med viruset. Men det var inte förrän den 12 mars 2020 som WHO offentligt definierade covid-19-utbrottet som en pandemi.

SINGAPORE: BIBEHÅLLNA SMITTSKYDDSGÅTGÄRDER OCH HÖG VACCINTÄCKNING SKYDDADE MOT COVID-19 FRAM TILL SEPTEMBER 2021

Singapore var det land som tidigast reagerade på smittutbrottet i Wuhan. Hälsodepartementet (*Ministry of Health*) införde ett smittskyddsprogram redan den 2 januari, bara några dagar efter att utbrottet av coronaviruset rapporterats från Wuhan. Programmet innehöll en beskrivning av misstänkt covid-19, och var avsett att identifiera och isolera personer som var misstänkt smittade och sjuka. Alla nära kontakter till smittade personer skulle sättas i karantän och andra kontakter skulle aktivt övervakas. Till en början identifierades, testades och isolerades alla med lunginflammation som kommit från Wuhanområdet 14 dagar tidigare. Smittskyddsprogrammet urskilde såväl importerade som inhemska fall. I en digital rapport den 13 mars 2020 i USA:s nationella folkhälsomyndighets vetenskapliga tidskrift *Morbidity and Mortality Weekly Report* (5) beskrev en singaporeansk forskargrupp effekten av systemet på den tidiga smittspridningen

i Singapore. Av de första hundra sjukdomsfallen som upptäcktes under perioden 14 januari till 28 februari, hittades 53 fall genom aktiv spårning av personer som hade en relation med någon som bekräftats bära på viruset. Nästan hälften av dessa saknade symptom när de kontaktades, men de sattes ändå i karantän. Under januari kom alla som identifierades med sjukdomen som inresande till Singapore. Under februari var nästan alla fall lokala, men oftast kopplade till sådana tidigare importfall.

De åtgärder mot virussmittan som Singapore införde är ett belägg för att tidiga, nationellt koordinerade insatser är centrala för att trycka ned den tidiga smittspridningen som sker genom inresande till det egna landet från länder där smittan är spridd (importfall). Dessa tidiga insatser inkluderar identifiering och isolering av sjukdomsfall, spårning, testning och karantän av nära kontakter, och aktiv övervakning av andra kontakter. Den singaporeanska studien uppskattar att andra länder skulle ha upptäckt 2.8 gånger fler importerade fall av smitta, om de hade mobiliserat samma kapacitet att smittspåra som Singapore, jämfört med vad de rapporterade vid detta tidiga skede av pandemin (5). Det är numera helt klarlagt att personer infekterade med SARS-CoV-2 kan sprida smitta några dagar innan de upplever några symptom (6).

Den 3 mars 2020 fanns 90 689 bekräftade fall av covid-19 i världen, varav 10 538 utanför Kina. Bland länder med högst antal smittade vid denna tidpunkt utanför Kina fanns Sydkorea med 4 812 covid-19-fall, Italien med 1 835 fall (huvudsakligen i Lombardiet) och Iran med 1 501 fall. Japan hade 268 sjukdomsfall. För att förhindra import av smitta från dessa länder införde Singapores hälsoministerium ett antal reserestriktioner. Alla singaporeanska medborgare som besökt Sydkorea, norra Italien eller Iran två veckor tidigare uppmanades att bland annat isolera sig i hemmet under 14 dagar. Trots dessa åtgärder steg smittalen i Singapore tiofaldigt från den 4 mars till 4 april (från 3 till 55 nya fall dagligen). Detta tydde på ett reproduktionstal för den inhemska spridningen på över 2. Den 4 april stängdes alla skolor och universitet i två månader. Obligatoriskt munskydd för alla som vistades utanför hemmet infördes den 14 april från att tidigare bara ha varit en rekommendation. Singaporeanska forskare publicerade redan i april 2020 att SARS-CoV-2-viruset kunde spridas luftburet (7). Landet intensifierade smittspårningen i samband med klusterutbrott och introducerade digitala kontaktspårningsappar. Den 24 april nådde smittan i Singapore sin kulmen med 1000 nyrapporterade fall. R-talet låg därefter under 1 eller runt 1 under resten av 2020. En liten topp i smittspridningen inträffade i augusti, men den kunde snabbt kopplas till ett klusterutbrott bland gästarbetare i gemensamma boenden. Dessa sattes i karantän. Under januari och februari 2021 upplevde även Singapore en period av ökad smittspridning. Antalet nya dagliga fall av smittade personer ökade från 10 till 30. Sannolikt orsakades uppgången av den nya mer spridningsbenägna alfavarianten som först beskrevs i Storbritannien. Från juli 2021 fick Singapore ett nytt utbrott, då man inte kunde förhindra importen av deltavarianten.

Singapore har med andra ord genomfört ett aktivt smittskyddsprogram utan lättnader, med karantänkrav och krav på munskydd. Parallellt med detta har landet fått till stånd ett framgångsrikt vaccinationsprogram (SE KAPITEL 6). Den 26 september 2021 var ungefär 80 procent av befolkningen fullvaccinerad. Programmet innefattade alla från 12 års ålder. En tredje påfyllnadsdos för äldre rekommenderas. Totalt har endast 1,1 procent av Singapores befolkning smittats och 76 personer har avlidit till följd av covid-19 i landet fram till den 25 september 2021. Singapore är det land i världen som under hela pandemin mest kraftfullt tillämpat användning av munskydd och ansiktsmask; 90 procent av befolkningen uppges

ha använt skydden. Trots detta och trots den höga andel av befolkningen som är vaccinerad, har såväl smittalen som dödstalen ökat markant under september 2021. Med anledning av detta beslutade Singapore att införa åtgärder för att minska sociala kontakter under perioden 27 september till 24 oktober 2021. Därmed hoppades man kunna minska spridningen av deltavarianten i landet. Den 9 november hade såväl antal nysmittade som döda minskat.

JÄMFÖRANDE ANALYS AV SMITTSPRIDNING OCH MOTVERKANDE ÅTGÄRDER I DE NORDISKA LÄNDERNA MARS 2020 TILL SEPTEMBER 2021

Många europeiska flygplatser hade regelbundna flygförbindelser med Kina även efter nedstängningen av Hubei den 23 januari 2020. De flesta sjukdomsfallen som rapporterades i Europa under den sista veckan av januari kunde kopplas till att de rest in till Europa från Kina. Under februari skedde en långsam ökning av antalet som smittades av SARS-CoV-2 i Europa, följt av stora klusterutbrott under senare delen av månaden. Ett exempel är det stora antalet som blev sjuka i norra Italien, vilket ledde till att landet stängde flygförbindelserna med Kina den 31 januari.

Det första svenska sjukdomsfallet kom sannolikt med flygplan direkt från Kina. De nordiska huvudstäderna är inga stora resmål för kinesiska turister vintertid. Därför kom den första betydande importen av smitta till Sverige, Danmark och Norge via personer som turistat i andra europeiska länder och sedan vände hem med flyg. Många var skidåkare och befann sig i norra Italien och andra alpländer under sportlovsveckan, vecka 9, mellan den 24 februari och 1 mars. Senare genetiska analyser som Folkhälsomyndigheten utfört, visade att den tidiga smittan även kom från andra länder [8]. Smittspridningen var känd redan innan sportlovet började, åtminstone i norra Italien. Men någon avrådan till turister från att resa, utfärdades inte av myndigheterna i något av de nordiska länderna. En studie visar att smittspridningen senare blev hög i alla områden i Europa som hade sportlov vecka 9, men att strikta åtgärder som infördes vecka 11 begränsade denna effekt [9]. I studien visas också grafiskt hur mycket mildare Sveriges restriktioner var jämfört med de flesta andra västeuropeiska länders inskränkningar.

Smittspridningen i de nordiska länderna hade till en början liknande exponentiella förlopp. Men de utvecklade sig sedan mycket olika [1]. Vi visar i tabell 1 placeringen för Danmark, Finland, Norge och Sverige den 1 september 2021 avseende smittade, döda och provtagna jämfört med övriga länder i världen. I tabell 2 ges en jämförelse av data för de nordiska länderna vad gäller antalet diagnostiserade fall, antalet döda och antalet genomförda tester per miljon invånare. I tabell 3 visas antalet sjukhus- och intensivvårdade.

Tabell 1

Land	Labverifierade fall	Döda	Provtagna
Danmark	76	107	1
Finland	120	129	49
Norge	112	138	43
Sverige	22	40	51

Tabell 1. Placering bland 221 rapporterade länder/regioner avseende laboratorieverifierade sjukdomsfall, döda och provtagna per miljon invånare (Worldometer 1/9 2021). **Observera** att en låg placering innebär många rapporterade fall per miljon invånare, alltså fler sjuka, döda och provtagna per miljon invånare.

Sverige har provtagit ungefär lika mycket som Norge och Finland. Men i Sverige har en högre andel av befolkningen insjuknat i covid-19. Dessa har bekräftats av laboratorieanalyser. Sannolikt borde vi provtagit fler personer för att få en effektivare kontroll. Danmark har flest provtagna personer i världen (tabell 1), men landets resultat när det gäller verifierade sjukdomsfall och döda är enligt placeringslistan relativt jämförbara med Norges och Finlands.

Tabell 2

Land	Sjukdomsfall	Fall/mn	Döda	Döda/mn	Döda/fall	Tester	Tester/mn	Test/fall
Danmark	345693	59439	2584	444	0,007	81084839	13984783	235
Finland	127182	22913	1018	183	0,008	6565767	1182862	52
Norge	160174	29279	814	149	0,005	7177604	1312037	45
Sverige	1126813	110770	14651	1440	0,01	11757024	1155756	10

Tabell 2. Sjukdomsfall och döda per miljon invånare (mn) i de nordiska länderna, inklusive sammanställning av antal test per identifierat sjukdomsfall och antal döda per sjukdomsfall runt den 1 september 2021.

Danmark har 23 gånger så många testade som övriga länder och betydligt fler test per sjukdomsfall. Det större antalet tester verkar ändå inte ha haft någon större effekt på antalet döda per sjukdomsfall jämfört med Norge och Finland.

Tabell 3

Land	Inlagda	Inlagda/mn	Inlagda/fall	IVA	IVA/mn	IVA/fall
Danmark	16656	2864	0,05	1830	315	0,005
Finland	4954	891	0,04	984	177	0,008
Norge	4879	893	0,03	919	167	0,006
Sverige	69774	6859	0,06	7733	760	0,007

Tabell 3. Antal verifierade covid-19-fall och sjukdomsfall per miljon invånare som vårdats på sjukhus respektive intensivvårdsavdelning (IVA), samt andelen av bekräftade fall som lagts in på sjukhus respektive IVA-vårdats fram till omkring den 1 september 2021.

Tabell 3 visar att antalet personer som vårdats på sjukhus, liksom de som krävt respiratorvård på intensivvårdsavdelning har varit väsentligt högre i Sverige jämfört med övriga Norden, vilket tydligt visar den stora belastning som den svenska sjukvården var utsatt för.

Det markant sämre resultatet för Sverige jämfört med övriga nordiska länder kan ha flera delförklaringar. Bland annat finns en demografisk skillnad, som säkert påverkade det tidiga utfallet på ett negativt sätt när det gäller smitta i Sverige. Vi har en större andel personer med två utrikesfödda föräldrar än de andra länderna, med sämre språkförståelse än infödda och som lever i trångboddhet. Männen arbetar ofta inom transportsektorn, där risken för kontaktsmitta är stor. Många av kvinnorna jobbar i vårdyrken, vilket innebär en mycket hög risk att smitta sköra personer. En annan faktor som uttalats som förklaring till de höga dödstonen i Sverige är dåliga förhållanden inom äldreomsorgen. Inte minst politiker har framfört denna faktor som betydelsefull. Det finns en liten skillnad i antalet döda per sjukdomsfall (tabell 2) som skulle kunna styrka att det finns en skillnad mellan de nordiska

länderna när det gäller kvaliteten på äldreomsorgen. Men den enskilt viktigaste orsaken till att Sverige haft fler svårt sjuka och döda i jämförelse med övriga nordiska länder är emellertid sannolikt en annan; vi hade en betydligt högre virusspridning i Sverige under större delen av pandemiperioden. Det är ändå inte möjligt för oss att precisera vilka åtgärder som varit de mest framgångsrika i våra nordiska grannländers smittskyddsstrategier jämfört med den svenska. Detta borde bli föremål för särskilda vetenskapliga analyser.

FÖRLOPP OCH ÅTGÄRDER I NORDEN

Danmark och Norge har tillsammans ungefär lika stor befolkning, befolkningstäthet och klimatförhållanden som Sverige. Vi använder i den följande jämförelsen därför enbart data för dessa två nordiska länder. Den 12 mars 2020, den dag WHO förklarade att covid-19-utbrottet var en pandemi, rapporterades totalt 1474 positiva fall i Danmark och Norge, och 771 i Sverige. Den stora skillnaden beror sannolikt på den låga testkapaciteten i Sverige.

Danska myndigheter krävde den 3 mars 2020 att all personal inom vård och äldreomsorg som kom tillbaka från riskområden, skulle isolera sig från andra personer i 14 dagar. Den 13 mars beslutades om en nationell nedstängning med gränskontroller. Ytterligare restriktioner infördes den 18 mars. I maj beslutade myndigheterna att införa en massiv ökning av antalet tester. Såväl individer som hade symptom på sjukdomen, liksom personer som varit i kontakt med smittade men inte själva kände av några symptom, testades för att optimera kontaktspårningen. Danmark blev alltså det land i världen som genomförde flest tester per capita (tabell 1). Norge gjorde en nationell nedstängning den 12 mars, som liknade den i flera andra europeiska länder. En dag senare, den 13 mars, stoppades alla besök till Norge via Oslo flygplats. Från början av april minskade smittspridningen snabbt (R-talet låg långt under 1.0 i Danmark och Norge) och den första vågen avslutades i dessa två länder redan den 1 juni.

I Sverige gjordes ingen motsvarande nedstängning den 12 mars. Hög smittspridning pågick under en mycket längre tidsperiod under våren 2020 och R-talet sjönk inte under 1.0 förrän i slutet av juni. Det var först under mitten av juli som den första pandemivågen ebbade ut. Att den första vågen snabbt avtog i Danmark och Norge, anser vi till stor del berodde på effektiva motåtgärder. Vi anser också att det huvudsakligen var människors ändrade beteenden, och att väderförhållandena förändrades under senvåren och sommaren, som gjorde att den första vågen också avslutades i Sverige. Skolan stängdes, många gick på semester, utomhusverksamheten ökade, med mera. Dessa omständigheter är faktorer som kan sänka R-talet under 1.0 för ett måttligt smittsamt virus, såsom det ursprungliga Wuhanviruset.

Andra vågen under hösten och vintern 2020 orsakade avsevärt större smittspridning av Wuhanviruset i Sverige jämfört med Danmark och Norge

Under sommaren 2020 fortsatte alltså den inhemska spridningen av Wuhanviruset, men på en låg nivå i såväl Danmark och Norge som i Sverige. När betingelserna ändrades efter sommaren ökade smittan på nytt i samtliga tre nordiska länder. Troligen berodde ökningen inte på restriktionslättningar, utan mer på sedvanliga mänskliga beteendeförändringar i samband med återgång till skola och arbete samt skiftet till kyligare väder. I Sverige lade sig R-talet runt 1,2 för att successivt öka till 1,7 senare under hösten. R-talet låg inte lägre än 1,0 vid någon tidpunkt under andra vågen i vårt land. Danmark och Norge upplevde

som kontrast flera perioder av minskad samhällsspridning under hösten och vintern 2020. Sannolikt berodde detta på intensifierade lokala smittskyddsinsatser. Antalet smittade mellan den 1 september och 31 december blev därmed totalt 185 095 i Danmark och Norge och 370 187 i Sverige, trots att Sverige testat betydligt färre personer.

Vinter och vår 2021: Wuhanviruset konkurreras ut av den importerade alfavarianten

Runt jultid 2020 nådde samhällsspridningen av det ursprungliga Wuhanviruset sin högsta nivå. Dagliga nivåer av smittade var sammanlagt 4 170 i Danmark och Norge och 7 136 i Sverige. Därefter dämpades smittspridningen. I februari 2021 ersattes Wuhanviruset av den betydligt smittsammare alfavarianten. När den andra vågen började ebba ut var R-talet i Sverige högre än i Danmark och Norge. Därför startade Sveriges tredje våg från en betydligt högre nivå än i de andra länderna. Sverige hade 2 822 nysmittade per dag i februari jämfört med 621 för Danmark och Norge tillsammans.

Smittspridningen av alfavarianten under våren 2021 påverkades endast marginellt av vaccinationsskampanjen, eftersom merparten av de som spred smittan under denna period var ovaccinerade. Trots att det i det svenska samhället spreds ett betydligt smittsammare virus under våren 2021 än tidigare, ändrades inte smittskyddsåtgärderna. Danmark och Norge med ett mer proaktivt smittskyddsprogram klarade den tredje vågen betydligt bättre än Sverige. Från den 1 februari till den 1 juni 2021 rapporterade Danmark och Norge totalt 145 489 fall som testat positiva i PCR-test. Sverige anmälde under samma period 429 222 fall. Denna skillnad på nästan 300 000 fler smittade under fyra månader med alfavarianten visar svagheten i det svenska smittskyddsprogrammet jämfört med våra två grannländers. Smittspridningen i Finland under de tre första pandemivågorna fram till juni 2021 var likartad den i Norge.

Vi konkluderar därför att den svenska smittskyddsstrategin bidragit till den avsevärt mycket högre smittspridningen under de tre första pandemivågorna jämfört med övriga Norden. En nyligen gjord studie visar också att den förväntade livslängden i Sverige minskat betydligt mer på grund av pandemin, än vad den gjort i övriga Norden (10).

Deltavarianten, val av vaccin och graden av vaccinationstäckning blir avgörande för pandemiutvecklingen hösten 2021

Liksom för Wuhanviruset minskade också R-talet för alfavarianten våren 2021. Men sommaren 2021 hade alfa helt ersatts av den ännu smittsammare deltavarianten i de nordiska länderna, liksom i större delen av världen. Delta är ungefär 50 procent smittsammare än alfa. Det har visat sig extremt svårt för något land att förhindra inhemsk smittspridning av delta med traditionella smittskyddsåtgärder såsom ansiktsmask, rekommendationer och restriktioner som syftar till att minska fysiska kontakter. De vaccin som finns godkända ger ett mycket gott skydd mot covid-19. Men för att vaccinen också ska ha effekt på smittspridningen av delta, krävs att en hög andel av befolkningen blivit vaccinerad. Dessutom fordras att en stor del av befolkningen har fått tillräckligt höga nivåer av neutraliserande antikroppar. Sverige liksom Danmark och Norge genomför ett välorganiserat vaccinationsprogram. Den 9 november 2021 var 68 procent av den totala befolkningen i Sverige fullvaccinerade, i Danmark 76 procent, i Finland 70 procent och i Norge 73 procent.

Både Danmark och Norge valde till en början att inte alls vaccinera med AstraZenecas adenovirusbaserade vaccin. Sverige gav detta vaccin till äldre över 65 år. Mängden

neutraliserande antikroppar har en benägenhet att sjunka med tiden. Fullvaccinerade personers nivåer av antikroppar tenderar att ligga lägre om de fått AstraZenecas vaccin än för individer som fått RNA-vacciner från Pfizer/BioNTech eller Moderna. En tredje påfyllnadsdos för att höja nivåerna av neutraliserande antikroppar hos befolkningen, och därmed hålla nere smittspridningen av deltavarianten är därför angeläget för samtliga nordiska länder.

Den enskilt viktigaste uppgiften, sedan alla restriktioner upphörde den 29 september, är att öka vaccinationstakten. Med nuvarande vaccinationstakt är prognosen att Sverige fullvaccinerat 71 procent av sin totala befolkning den 1 jan 2022 (11). Risken är därför stor för hög smittspridning även under 2022, särskilt bland barn och ungdomar som inte ingår i vaccinationsprogrammet.

SLUTSATSER

1. Det fanns tidiga rapporter redan i februari 2020 om att det nya coronaviruset riskerade att resultera i en pandemi.
2. Det internationella samfundet reagerade för sent på dessa rapporter för att kunna förhindra global smittspridning.
3. Många länder i Sydostasien, såsom Singapore, var väl förberedda för en epidemi och kunde snabbt införa åtgärder för att minska importsmitta och reducera samhällssmitta.
4. Den globala smittspridningen medförde utveckling av mer smittsamma virusvarianter som kom att dominera senare pandemivågor.
5. Det har visat sig svårt att begränsa samhällspridningen av de mest smittsamma varianterna enbart med ansiktsmask och rekommendationer/restriktioner avsedda att minska fysiska kontakter.
6. En jämförelse mellan de nordiska länderna visar att Sverige haft högst antal smittade, svårt sjuka och döda i covid-19 per miljon invånare.
7. Vi anser att den svenska smittskyddsstrategin sannolikt var huvudorsaken till det sämre utfallet jämfört med andra nordiska länder. Den svenska strategin skiljde sig från övriga nordiska länder genom att vara sämre förberedd och koordinerad, liksom mindre strikt. Därmed blev smittskyddsstrategin mindre effektiv då det gällde att snabbt kunna minska importsmitta och sätta in specifika åtgärder för att begränsa lokala utbrott.
8. En mycket hög vaccinationstäckning är nödvändigt för att minska samhällspridningen av de mest smittspridande varianterna i Sverige, när alla smittskyddsrestriktioner och rekommendationer hävs.

REFERENSER

1. Yarmol-Matusiak A. et al. *Comparison of COVID-19 epidemiological indicators in Sweden, Norway, Denmark, and Finland*. Scandinavian Journal of Public Health. doi. org/10.1177/2F1403494820980264.
2. Huang et al. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. 2020. Lancet doi 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Chan et al. *A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster*. 2020 Lancet doi 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
4. Wu et al. *Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China a modelling study*. 2020 Lancet, doi: 10.1016/S0140-6736(20)30260-9.
5. Ng et al. *Evaluation of the Effectiveness of Surveillance and Containment Measures for the First 100 Patients with COVID-19 in Singapore – January 2-February 29, 2020*. MMWR, doi,10.15585/mmwr. mm6911e1.
6. Wei et al. *Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2-Singapore, January 23-March 16, 2020* MMWR doi, 10.15585/mmwr.mm6914e1.
7. Chia et al. *Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients*. 2020 Nature Communications, doi, 10.1038/s41467-020-16670-2
8. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/ebbc3e865eb4e7d8cbe195859c544d7/helgenomsekvensering-av-svenska-sars-cov-2-som-orsakar-covid-19.pdf>
9. Björk et al. *Impact of winter holiday and government responses on mortality in Europe during the first wave of the COVID-19 pandemic*. 2021. European Journal of Public Health, doi.org/10.1093/eurpub/ckab017.
10. Aburto et al. *Quantifying impacts of the COVID-19 pandemic through life-expectancy losses: a population-level study of 29 countries*. 2021. International Journal of Epidemiology, dyab207, <https://doi.org/10.1093/ije/dyab207>
11. <https://covid19.healthdata.org/sweden?view=vaccinations&tab=trend>

Detta är en uppdaterad version av delrapport 1 som publicerades på Akademiens hemsida den 19 november 2020. Uppdateringarna är gjorda i november 2021.

KAPITEL 3

Beteendepåverkande åtgärder för att minska smittspridningen

STAFFAN NORMARK och ANNIKA LINDE

Genom att antivirala läkemedel (SE KAPITEL 7, 11) saknats och vaccin (SE KAPITEL 6) blivit tillgängligt först under den senare delen av covid-19-pandemin har de flesta länder använt sig av ickefarmakologiska åtgärder för att hålla nere smittspridningen. Dessa åtgärder har inkluderat olika typer och grader av nedstängningar, liksom rekommendationer att hålla fysiskt avstånd. Sådana ickefarmakologiska åtgärder har dock haft ett antal negativa effekter, inte minst samhällsekonomiska, men också för den enskilde individen. Sverige har i sin smittskyddsstrategi fokuserat på åtgärder som syftat till att minska antalet fysiska kontakter utan att genomföra nedstängningar. Sverige har till skillnad från flertalet andra länder inte rekommenderat att medborgarna ska använda munskydd/ansiktsmask som en åtgärd för att hålla smittspridningen nere.

De svenska rekommendationerna som gäller smittskydd har under hela pandemin byggt på att smitta sker genom att infekterade individer utsöndrar stora droppar som innehåller virus, vilka snabbt faller till marken, eller landar på olika ytor som berörs av personer i omgivningen. Detta har lett till att de centrala smittskyddsrekommendationerna varit fysisk distansering med 1–2 meters avstånd, regelbunden handtvätt, användning av handsprit och att personer som känner symptom ska stanna hemma. Nyare forskning har visat att man överskattat vikten av spridning via händerna och att smitta huvudsakligen sker via små droppar som blir kvar i luften längre tid om den inte omsätts (1). Luftburen smitta kan vara särskilt betydelsefull vintertid när fler vistas längre inomhus i dåligt ventilerade lokaler (2). Risken är då stor att smittan sprids via luftvägarna genom smittade personer som inte alls känner av några symptom, eller där smittade personer känner symptom först efter att i flera dagar kunnat smitta andra (asymptomatiska respektive presymptomatiska individer).

Vetenskapen ger stöd för att många typer av munskydd effektivt filtrerar bort små droppar från inandningsluften och även minskar mängden små droppar som utsöndras från smittade (3). Det finns experimentella och epidemiologiska belägg för att munskydd/ansiktsmask minskar risken för luftsmitta (4) men inga bevis för att de skulle ha

motsatt effekt. Det är viktigt att rätt typ av munskydd används. Folkhälsomyndigheten rekommenderar att CE-märkta engångsmunskydd som uppfyller kraven i standarden SS-EN 14683:2019 används i kollektivtrafiken. USA:s nationella folkhälsomyndighet Centers for Disease Control and Prevention (CDC) har förutom att rekommendera munskydd av samma standard, även förordat munskydd med minst dubbla lager tyg som sitter tätt och fullständigt täcker näsa och mun. I genomförda experiment har man vid CDC visat att risken för att sprida eller inhalera aerosoler med droppar som är mindre än 10 mikrometer (μm) minskas betydligt om man täcker engångsmunskyddet med ett tygmunskydd eller tätar munskyddet, så att utsläppet och inandningen av ofiltrerad luft minskar [5].

LUFTVÄGSINFEKTIONER SPRIDS MED DROPPAR SOM UTSÖNDRAS FRÅN LUFTVÄGARNAS

Luftvägsmikrober smittar via vatten- och slemdroppar som kommer från mun och näsa. Stora droppar med 500 μm diameter faller till marken inom en sekund, medan små droppar med 5 μm diameter faller till marken från 160 cm på cirka 9 minuter. Man har visat att antalet 5 μm -droppar halveras på cirka 30 sekunder i ett väl ventilerat rum, medan det tar omkring 5 minuter i ett rum utan ventilation [2]. De minsta dropparna är mindre än 5 μm i diameter och blir permanent luftburna som aerosol. De försvinner bara om luften helt ersätts med frisk luft. Hosta och nysningar resulterar i droppar av alla storlekar, medan små droppar och mikrodroppar typiskt utsöndras vid vanligt tal, sång, skratt och vid ansträngning.

Luftvägsinfektioner sprids som droppsmitta (stora droppar), kontaktsmitta (droppar som sedimenterat på ytor), eller som luftburen smitta (aerosolsmitta). Den vanligaste spridningsvägen varierar för olika luftvägsvirus, och SARS-CoV-2 verkar alltså, liksom influensa, spridas mycket effektivt luftburet [1]. När det gäller dåligt ventilerade inomhusmiljöer är sannolikt smitta orsakad av små droppar och mikrodroppar av särskilt stor betydelse. Under vinterhalvåret har inomhusluften ofta låg fuktighet, som leder till att droppar som utsöndras minskar i storlek och därmed ökar risken för att bli luftburna.

BELÄGG FÖR ATT SARS-COV-2 SPRIDS SOM LUFTBUREN SMITTA SÄRSKILT I INOMHUSMILJÖER

Hur mycket luftburen smitta bidrar till spridningen av SARS-CoV-2 är inte belagt, men risken för att bli infekterad utomhus är mycket mindre än inomhus, där luftomsättningen är lägre. Alla beskrivna större så kallade klusterutbrott under våren 2020 skedde inomhus. Man har visat att flera klusterutbrott inträffat i samband med restaurangbesök, körövningar, religiösa eller andra sociala sammankomster, buss-, tåg- och flygresor. En smittad person som inte visat några symptom, men som i sin tur smittar andra, har då under ett antal timmar vistats i samma luftmiljö med recirkulerande ventilation som en grupp andra personer. Flera av dessa har senare visats bära viruset i näsan utan att man kunnat påvisa någon fysisk närhet eller fysisk kontakt med personen som smittat dem [6].

Man har senare med hjälp av sofistikerade luftinsamlare identifierat SARS-CoV-2-RNA i luften från ett isoleringsrum med covid-19-infekterade patienter [7], trots att luftomsättningen i detta rum var hög. I en annan studie har man dessutom kunnat visa att partiklarna från luftfiltret var smittbärande och bestod av samma virus som återfanns

hos patienten [8]. En senare svensk studie visade på förekomst av SARS-CoV-2-RNA i ett HEPA-filter för utgående luft från ett behandlingsrum för covid-19-smittade [9]. Det är känt att luftfiltrering av aerosoldroppar leder till att dessa torkar ut. Detta förklarar sannolikt varför det inte gick att odla fram virus från filterprover i cellkultur.

Sammantaget tyder tillgänglig evidens på att luftburen smitta spelar en väsentlig roll när SARS-CoV-2-viruset överförs mellan människor, särskilt i dåligt ventilerade inomhusmiljöer. Inga prospektiva randomiserade studier har gjorts av hur luftomsättning påverkar smittspridning av covid-19 i inomhusmiljöer. Sådana studier skulle innebära forskning med testgrupper där ena gruppen avsiktligt skulle få andas in dåligt ventilerad luft som innehåller virus. Det är osannolikt att sådana kommer att göras, bland annat av etiska skäl. Även vissa andra faktorer påverkar risken att smittas av SARS-CoV-2 i en dåligt ventilerad inomhusmiljö. Sannolikheten att en asymtomatisk men smittsam individ ska finnas i en inomhusmiljö, ökar med antalet personer i lokalen, och med smittspridningsnivån i samhället. Sannolikheten att bli smittad i en sådan viruskontaminerad luftmiljö beror också på hur länge man vistas där. Det är inte känt hur många viruspartiklar (det vill säga vilken dos) som måste inandas för att man ska insjukna, men det rör sig sannolikt om ett större antal viruspartiklar.

MUNSKYDD/ANSIKTSMASK FILTRERAR BORT LUFTBURNA DROPPAR

För huvuddelen av alla med sjukdomen covid-19 har viruspartiklarna nått luftvägarna via smitta genom näsan eller munnen. Små luftburna droppar riskerar att nå de nedre luftvägarna i större utsträckning än större, och medför därför ökad risk att infektera lungan om de innehåller smittsamma mikrober. Man antar att viruspartiklar i större droppar framförallt hamnar i näsa och mun. Det finns starka vetenskapliga belägg för att munskydd som täcker såväl mun som näsa (ansiktsskydd) minskar risken för att bli smittad via luften, samt risken för att en smittad person sprider smitta vidare. Munskyddet fungerar således båda vägarna [3]. Virusinnehållande små droppar fastnar på utsidan av munskyddsfiltret hos den som andas in, och på insidan av filtret hos personen som bär smittan. Det finns stark evidens för att smittade personer har fört smitta vidare innan symptom som hosta, snuva och nysningar uppträtt, och man kan därför anta att smittan spridits via de små droppar som utsöndrats i samband med tal, sång, skratt eller dylikt. Av alla SARS-CoV-2-infektioner beräknas 40–45 procent vara asymtomatiska eller presymptomatiska, där de smittade alltså är ovetande om att de kan smitta andra personer [10].

Man har gjort en experimentell studie där försökspersoner med eller utan munskydd fick göra olika uppgifter, som att tala och hosta, samtidigt som man mätte antalet droppar som spreds ifrån munnen. Resultaten visade att ett kirurgiskt munskydd minskade antalet utsöndrade droppar med 90 procent för tal respektive 76 procent för hostning [11]. I en annan studie fick en försöksperson uttala meningen ”stay healthy people” fem gånger samtidigt som man mätte antalet droppar som slungades ut i luften från munnen med eller utan munskydd. Resultaten visade att såväl kirurgiska munskydd som ett antal andra typer av munskydd/ansiktsskydd minskade utsöndringen av droppar med 80 procent eller mer [12]. I ovan nämnda studier var inte känsligheten tillräckligt hög för att upptäcka filtreringseffekten för munskydd av små droppar mellan 0,3 och 3 µm, som sprids till luften i stora mängder vid tal och sång och då blir luftburna aerosolpartiklar. För att inte andas in dessa små droppar finns ett antal typer av munskydd som filtrerar bort mer än 80 procent

av verkligt små droppar mindre än 0.3 µm, och mer än 90 procent av de små droppar som är större än 0.3 µm (13).

I kontrollerade djurförsök har man visat att ett munskydd, placerat mellan två burar, en med SARS-CoV-2-infekterade hamstrar och den andra innehållande likadana men oinfekterade djur, minskar smittspridningen mellan burarna från 75 procent utan, till 25 procent med kirurgiskt munskydd. Man fann i denna studie att de hamstrar som smittades i närvaro av munskydd oftare fick mildare sjukdom än de utan. Det antyder att munskyddet gjorde att hamstrarna exponerades för ett lägre antal viruspartiklar (14).

SAMHÄLLSSPRIDNING OCH ANVÄNDNING AV MUNSKYDD

Modeller som prognosticerar utvecklingen av pandemin beräknar att ett allmänt bruk av munskydd i samhället, det vill säga om 90 procent av befolkningen använder dem, kan minska smittspridningen med 30 procent eller mer (15). Två publicerade studier där forskarna jämförde samhällen med eller utan rekommendation att använda munskydd, tyder på att sådan munskyddsrekommendation signifikant reducerar smittspridningen i samhället (16, 17). Även om rekommendationer finns är det ofta inte känt i vilken utsträckning dessa efterlevs. En stor enkätstudie genomfördes nyligen i USA där de tillfrågade ombads rapportera om de använder eller inte använder munskydd i livsmedelsaffären och/eller med vänner. Studien visar att samhällen där fler personer rapporterar att de använder munskydd också har signifikant högre sannolikhet att kontrollera smittspridningen. Stater med hög användning av munskydd och hög grad av fysisk distansering (mätt med mobildata) uppvisade den största kontrollerande effekten på smittspridningen (18). Nyligen publicerades en randomiserad kontrollstudie av sjukdomsfall från Bangladesh, där effekten av en kampanj för att öka munskyddsanvändningen i lantliga byar testades. Man fann att 13,3 procent av invånarna i kontrollbyarna använde munskydd. I de byar där befolkningen uppmanats att använda munskydd (så kallade interventionsbyar) använde 42,3 procent munskydd. I dessa interventionsbyar minskade antalet smittade med SARS-CoV-2 med 10 procent jämfört med kontrollbyarna (19).

En helt nyligen publicerad metaanalysstudie visade att såväl användande av munskydd, fysisk distansering, som handtvätt minskade förekomsten av covid-19 (20). Modelleringsstudier visar att fysisk distansering måste iakttas av en mycket hög andel av befolkningen för att ha stor effekt på smittspridningen, men att allmänt bruk av munskydd/ansiktsmask ger mycket gott skydd, även om endast en mindre del av befolkningen iakttar fysisk distansering (21).

SLUTSATSER

Det finns starka belägg för att viruset SARS-CoV-2 kan spridas som luftsmitta särskilt i dåligt ventilerade inomhusmiljöer, och att allmänt bruk av munskydd/ansiktsmask minskar smittspridningen i samhället.

I ett samhälle som Sverige där alla restriktioner upphävs, trots att endast 69 procent av befolkningen är fullvaccinerad, och där den mycket smittsamma deltavarianten visats kunna smitta även fullvaccinerade, borde allmän användning av munskydd ge en skyddande effekt på smittspridningen.

REFERENSER

1. Editorial. *Coronavirus is in the air — there's too much focus on surfaces*. Nature, Feb 2021.
2. Aernout Somsen et al. *Small droplet aerosols in poorly ventilated spaces and SARS-CoV-2 transmission*. Lancet Respiratory Medicine, July 2020.
3. Peeples L. *What the data say about wearing face masks*. Nature, Oct 2020.
4. CDC Scientific Brief. *Community Use of Cloth Masks to Control the Spread of SARS-CoV-2*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/more/masking-science-sars-cov2.html>, Oct 2020.
5. Brooks, Beezhold, Noti et al. *Maximizing Fit for Cloth and Medical Procedure Masks to Improve Performance and Reduce SARS-CoV-2 Transmission and Exposure*. Morbidity and Mortality Weekly Report, Feb 2021. doi: [http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7007e1external icon](http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7007e1external%20icon)
6. Shen et al. *Community Outbreak Investigation of SARS-CoV-2 Transmission Among Bus Riders in Eastern China*. JAMA Intern Med, Sept 2020.
7. Chia et al. *Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients*. Nature Communications, 2020.
8. Lednicky et al. *Viable SARS-CoV-2 in the air of a hospital room with Covid-19 patients*. International Journal of Infectious Diseases, Sept 2020.
9. Nissen et al. *Long-distance airborne dispersal of SARS-CoV-2 in Covid-19 wards*. Scientific Reports, Nov 2020.
10. Orans and Topol. *Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection*. Annals of Internal Medicine, Sept 2020.
11. Asadi et al. *Efficacy of masks and face coverings in controlling outward aerosol particle transmission from expiratory transmissions*. Scientific Reports, Sept 2020.
12. Fischer et al. *Low cost measurement of face masks efficacy for filtering expelled droplets during speech*. Science Advances, August 2020.
13. Konda et al. *Aerosol Filtration Efficiency of Common Fabrics Used in Respiratory Cloth Masks*. ACS Nano, April 2020.
14. Chan et al. *Surgical mask partition reduces the risk of non-contact transmission in a golden Syrian hamster model for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*. Clinical Infectious Diseases, May 2020.
15. COVID-19 (healthdata.org), [https://covid19.healthdata.org/global?view=mask-use&tab=trend_Feb 2021](https://covid19.healthdata.org/global?view=mask-use&tab=trend_Feb%2021).
16. Mitzea et al. *Face masks considerably reduce COVID-19 cases in Germany*. PNAS, Nov 2020.
17. Van Dyke et al. *Trends in County-Level COVID-19 Incidence in Counties With and Without a Mask Mandate — Kansas, June 1–August 23, 2020*, Morbidity and Mortality Weekly Report, Nov 2020.
18. Rader et al. *Mask-wearing and control of SARS-CoV-2 transmission in the USA: a cross-sectional study*. Lancet Digital Health, Jan 2021.
19. Abaluck et al. *The Impact of Community Masking on COVID-19: A Cluster-Randomized Trial in Bangladesh*. https://www.povertyaction.org/sites/default/files/publications/Mask_RCT_Symptomatic_Seropositivity_083121.pdf
20. Talic et al. *Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2021;375 November 2021.
21. Catching et al. *Examining the interplay between face mask usage, asymptomatic transmission, and social distancing on the spread of Covid-19*. Scientific Report, Aug 2021

Detta kapitel publicerades som delrapport 5 på Akademiens webbplats den 11 juni 2021. Då var endast omkring 16 procent av Sveriges befolkning fullt vaccinationsskyddade och en del restriktioner kvarstod. Under sommaren spred sig nya smittsammare virusvarianter i världen och vaccinationstäckningen var och har förblivit ojämn globalt sett. Antalet svårt sjuka covid-19-patienter som vårdades på landets olika vårdinrättningar minskade under sommaren, men belastningen för personalen fortsatte att vara hög.

KAPITEL 4

Beteende och psykisk hälsa – en beteendevetenskaplig bedömning

EMILY HOLMES och DANIEL VÄSTFJÄLL med stöd av Svenska nationalkommittén för psykologi.

Pandemin är ännu inte över, även om smittotalen i Sverige nu lyckligtvis går ner. Ju längre smittspridningen fortgår, desto tröttare blir befolkningen på restriktionerna, och somliga känner oro och tveksamhet inför vaccinationerna. Den långvariga pandemin har också utsatt personal i vård och omsorg för stora psykiska påfrestningar. Kapitlet beskriver ett vetenskapligt underlag kring hur vi kan framföra rekommendationer som kan kännas tunga eller skrämmande på ett sätt som underlättar för människor att hörsamma dem. Kapitlet handlar också om hur psykisk ohälsa hos vård- och omsorgspersonal kan motverkas.

Mänskligt beteende har skapat den pågående pandemin, men ger också nycklar till dess lösning. Covid-19 orsakas av ett virus (SE KAPITEL 10), men spridningen avgörs av hur människor beter sig (SE KAPITEL 3). Såväl smittspridningen som åtgärderna för att hejda pandemin har dessutom långtgående konsekvenser för människors hälsa och välbefinnande.

Beteendeförändringar samt vidmakthållande av smittsäkra beteenden är centrala för att uppnå minskad spridning av covid-19 i ett globalt perspektiv, liksom minskad belastning på vårdpersonal. Effektiva och säkra vacciner (SE KAPITEL 6) har redan tagits fram, men de behöver också nå ut till så många människor som möjligt.

Vi fokuserar här speciellt på fyra viktiga frågor kring beteendenaspekter av pandemin: 1) Hur kan beteendeförändring för att minska smittspridning komma till stånd? 2) Hur kan smittsäkra beteenden bibehållas och beteendeutmattning motverkas? 3) Vad påverkar människors beslut om vaccination? samt 4) Hur kan de negativa konsekvenser som pandemin har på psykisk hälsa, med specifikt fokus på den personal som hanterar det akuta vårdbehovet, motverkas?

1. HUR KAN BETEENDEFÖRÄNDRING FÖR ATT MINSKA SMITTSPRIDNING KOMMA TILL STÅND?

Det finns ett stort behov av att förmå människor att i linje med rekommendationer både göra mer av vissa saker (hålla fysisk distans, använda munskydd, tvätta händerna, testa sig) och i möjligaste mån undvika resor och många/nya fysiska kontakter. Smittsäkra beteenden måste bibehållas tills smittspridningen är obefintlig eller nere på mycket låga nivåer.

Hur uppkommer beteendeförändring? Att ge instruktioner och därmed förändra beteenden kan låta enkelt – men för att förbättra efterlevnaden av rekommendationer krävs en förståelse och analys av vilka psykologiska hinder som motverkar beteendeförändring (för en översikt se [1, 3]).

Följsamhet underlättas om det är tydligt vad man som individ förväntas göra. Budskapet behöver med andra ord uttryckas i *konkreta* beteendetermer: håll två meters avstånd, undvik folksamlingar och så vidare. För att underlätta beteendeförändring och minska tvivel och osäkerhet krävs klara instruktioner där det framgår *vem* som ska göra *vad*, och *när* [5]. Detta minskar också risken för att olika individer gör olika tolkningar av instruktionerna, och minskar de konfliktytor som annars kan uppstå. Det är, exempelvis, lättare att tolka instruktionen ”följ alltid rekommendation x i kollektivtrafiken” än ”följ rekommendation x om det är trängsel”, då den senare ger mer utrymme för tolkningar.

Att veta vad som förväntas av en person är nödvändigt men inte tillräckligt för att få en beteendeförändring till stånd. Därtill behöver man *möjliggöra* och *motivera* till förändring. Beteendeförändring förutsätter att man vet, vill och kan [6]. För att rekommendationer ska efterlevas krävs skräddarsydda åtgärder som är baserade på en analys av om hindren för följsamhet beror på bristande *kunskap*, *möjlighet* eller *motivation*. Om ett beteende inte utförs (till exempel tvätta händerna) för att kunskap saknas är information och utbildning rätt väg att gå. Om det inte utförs för att det *är svårt att göra* (till exempel tvål saknas) är omstrukturering av miljön viktigare, och om det inte utförs för att *ingen annan gör det* behöver man påverka sociala normer. Människor är mer benägna att bete sig på ett visst sätt om de upplever att andra också betar sig på det sättet, eller uppskattar det sättet att bete sig på [1].

Inte bara viruset sprids i kluster – det gäller även sociala normer. De skapar vi tillsammans. Kommunikation kan effektivt påverka sociala normer, och den bör medvetet utformas för att åstadkomma detta, både på nationell, regional och lokal nivå. Ett aktuellt exempel är användandet av munskydd, där social konformitet och imitation har visats kunna öka användningen [5]. Identifikation med ledargestalter som exempelvis offentligt tar vaccin kan ha en positiv inverkan på människors attityder. Social konformitet och identifikation gör att om tillräckligt många betar sig smittsäkert (till exempel bär munskydd och vaccinerar sig) kommer andra att följa dessa positiva exempel.

Ett effektivt sätt att stödja beteendeförändring är en beteendeintervention kallad ”nudge” (”lätt knuff”) [7]. Nudging handlar oftast om hur beslutsalternativ presenteras, och forskning visar att detta har en stor effekt på vilka beslut som fattas och hur beslut efterlevs. Det kan också handla om förändring i miljön så att önskvärda beteenden blir lättare att utföra än icke önskvärda, till exempel genom att trafiken styrs in och ut ur butiker genom olika dörrar. Det handlar inte om att tvinga människor att bete sig på ett sätt de inte vill. Det är snarare ett sätt att hjälpsamt ”knuffa” människor i rätt riktning – *det ska vara lätt att göra rätt*.

Systematisk mätning och utvärdering av vilka åtgärder som leder till smittsäkra beteenden [8, 9] kan visa på positiva exempel och stärka motivation för beteendeförändring. Nudging har till exempel utnyttjats för att underlätta fysisk distansering genom förändringar i butiksmiljöer, införande av lättillgänglig och gratis handsprit, meddelanden om när butiker har många besökare och liknande. Det kan också nyttjas för att människor ska se smittsäkra beteenden som det självklara valet (till exempel kan man göra det till ett förval att alla ska vaccinera sig och om man inte vill så måste man aktivt boka av sin tid [7]. Påminnelser och aktiva bekräftelsealternativ via telefon kan minska risken för uteblivna besök). Nudging kan på samma sätt innebära att man gör smittsäkra beteenden enkla och utan kostnad för individen, till exempel genom att dela ut munskydd vid tunnelbanestationer under rusningstrafik. Nudging i form av information måste vara lättförståelig, visa på ett tydligt förväntat beteende, samt komma ut vid rätt tidpunkt. Acceptans för den här formen av beteendebeskrivning är högre än för tvingande styrmedel såsom lagstiftning. Följsamheten är ofta också relativt god [8]. Därför kan denna form av intervention vara ytterligare ett alternativ för att skapa förändring.

Följsamhet till de grundläggande åtgärderna, som att hålla fysisk distans och vara hemma vid sjukdom, varierar mellan olika sammanhang och över tid. Det gör att strategierna som behövs för att öka följsamheten behöver skraddarsys, anpassas och utvecklas från de unika förutsättningar som råder i olika kontexter. Det är alltså matchningen mellan strategi och sammanhang som avgör hur hög följsamheten blir och därmed hur effektiv åtgärden blir. Det gör också att en strategi som är verksam för medelålders tjänstemän kanske inte är det för unga vuxna, och att en strategi som är verksam initialt kanske inte är det över tid om människor och sammanhang förändrats. För att maximera följsamhet behöver alltså strategierna anpassas i relation till specifika kontexter. Kontextuella faktorer som påverkar, och som strategier kan behöva skraddarsys till, finns på alla nivåer, allt från nationell karaktäristik som lagstiftning och socialförsäkringssystem till olika undergrupper och individers förutsättningar och vanor [10]. För att dra säkra slutsatser om orsak och verkan, och förstå vad som fungerar för vem och när, behövs randomiserade kontrollerade studier som mäter faktiskt beteende och andra implementeringsutfall samt studier som också studerar implementeringsstrategier i olika kontexter [11].

2. HUR VIDMAKTHÅLLS PANDEMISÄKRA BETEENDEN? HUR KAN BETEENDEUTMATTNING MOTVERKAS?

Människor kommer att behöva *fortsätta följa rekommendationer* medan vaccinationerna pågår. Innan vaccineringen fått effekt på populationsnivå kommer pandemisäkra betenden att vara fortsatt nödvändiga.

Beteenderestriktioner måste sannolikt kvarstå ytterligare en tid innan smittspridningen gått ner tillräckligt, men riskerar minskat stöd i takt med att de negativa, känslomässiga konsekvenserna blir mer påtagliga. Problemet är att detta riskerar leda till ökad smittspridning. Uppmaningar och information är särskilt effektivt för att få människor att göra något en eller ett par gånger, till exempel hålla fysiskt avstånd. Efter ett tag påverkas människor dock mer av erfarenheter – vad som händer som en följd av beteendet. Till exempel kan den rädsla, som varit en motivator initialt, minska när människor blir vana vid virusets närvaro (anpassning) och de inte själva upplevt dess negativa

konsekvenser [14]. Om de dessutom upplever personliga, sociala och ekonomiska eller andra negativa konsekvenser av begränsningarna minskar motivationen att vidmakthålla smittskydds beteenden.

WHO har beskrivit denna ”minskade motivation att följa rekommenderade beteenden som framträder gradvis över tid och påverkas av känslor, upplevelser och uppfattningar” som beteendutmattning (eng. ”pandemic fatigue”) [15]. Beteendutmattningen märks i att färre följer rekommendationer och håller sig informerade om pandemin, och att den upplevda risken kring covid-19 minskar. Det gör att kommunikation som varit effektiv för att få till en beteendeförändring initialt (till exempel att kommunicera om riskerna) blir mindre effektiv på sikt. Nya budskap krävs. Därtill blir det än viktigare med åtgärder som direkt motverkar eventuella negativa konsekvenser av smittskyddsinterventionerna (till exempel minskade hälsosamma vanor).

Det är mycket viktigt att identifiera vilka samhällsgrupper som löper särskilt hög risk att tappa motivation och deras drivkrafter, för att kunna anpassa åtgärder för hur pandemisäkra beteenden kan vidmakthållas direkt för dessa grupper [15]. Vilka beteenden är svårast att vidmakthålla och i vilka grupper? Vissa beteenden kan relativt snabbt bli en vana (exempelvis att bära munskydd), medan andra inte blir det för att man ger upp, eller för att de strider mot personliga mål och intressen (till exempel socialt umgänge). Aktuell forskning kring detta saknas. Existerande kunskap om människors förmåga till riskbedömning kan dock användas för att utforma informationen på ett sätt som balanserar betydelsen av vaccinering och behovet av fortsatta smittskyddsåtgärder. Informationen bör fokusera på att öka smittsäkra beteenden genom att göra det lätt att göra rätt, undanröja hinder för följsamhet och öka de upplevda fördelarna med att följa rekommendationer [15].

En möjlig lösning innefattar en beteendevetenskapligt baserad kommunikationsstrategi för att främja motivation och motståndskraft i befolkningen. Forskning visar att de som motiveras av *självständighet och eget ansvar* är mer benägna att följa långvariga restriktioner än de som motiveras av socialt tvång eller rädsla för skuldbeläggande. En ny studie med ett stickprov på över 27 000 personer i 89 länder, bland annat Sverige, visar att budskap som betonar tvång och skuld ökar viljan att trotsa rekommendationerna [16]. Fortsatt kommunikation kring pandemin kan dra nytta av uppmaningar till eget ansvarstagande, medkänsla för eventuella svårigheter, samt verka för att skapa förståelse för varför restriktionerna är nödvändiga [17]. Särskilt de som är skeptiska till restriktionerna, och som genom sitt beteende riskerar bli pådrivande i smittspridningen, bör prioriteras för att kommunikationen kring beteenderestriktionerna ska få maximal effekt på smittspridningen.

3. VAD PÅVERKAR VACCINATIONSBESLUT?

På mycket kort tid har effektiva och säkra vacciner mot covid-19 tagits fram (SE KAPITEL 6). Nu ställs man istället inför en beteendutmaning – kommer tillräckligt många människor att ta de covid-19-vacciner som erbjuds? Överlag är vaccinacceptansen god i den svenska befolkningen (mellan 65 och 90 procent är positiva till att vaccinera sig enligt Sifo Kantars återkommande undersökningar på uppdrag av MSB [4]) och vaccinationstäckningen för dem som erbjudits vaccin är mycket hög (i många fall över 90 procent) [4]. För att uppnå full samhällseffekt av vaccineringen behöver så många som möjligt vaccinera sig. En utmaning är att vara tydlig trots att det råder en osäkerhet, till exempel kring hur ofta

vaccinering kan komma att behöva upprepas eftersom det är okänt hur länge immuniteten håller i sig samt att det finns oro för mycket ovanliga men allvarliga biverkningar. Utmaningen ökar ytterligare av att det också sprids icke-saklig och missvisande information kring vaccin i olika kanaler [12]. I internationella undersökningar av vaccinationsacceptans för andra vacciner än de mot covid-19 är ungefär en tredjedel av dem som inte avser att vaccinera sig "vaccinmotståndare" [12]. Faktaförnekelse och tilltro till konspirationsteorier har också kopplats till tveksamhet till covid-19 vaccin [12].

Kommunikation kring vaccinering måste därför vara balanserad och fokusera på såväl positiva effekter av vaccineringen, som på farorna med att vilja släppa på restriktionerna för tidigt. Både vaccinering och distansering är nödvändigt tills vi når målet att långsiktigt få ner smittspridningen. Detta behöver presenteras på ett tydligt och genomtänkt sätt. Studier visar att beteendebaserade interventioner kan minska tilltro till desinformation – exempelvis kan en varning om att människor kan ha vilselettits följt av motbevisning av det vilseledande argumentet räcka [13]. Denna typ av intervention förändrar sannolikt inte starkt övertygade vaccinmotståndare nämnvärt, men kan minska allmänhetens anammade och spridande av desinformation [12].

Riskperception styr vaccinationsacceptans [1], där högre riskperception och fokus på potentiella biverkningar är kopplat till vaccinationstveksamhet [2]. Tydlig information om vaccinetts olika risker och fördelar kan utformas på olika sätt för olika riskgrupper med varierande förutsättningar [1]. Även här är tydlig och konsekvent information om eventuella biverkningar och risker helt avgörande för tilltro [12].

Att öka vaccinationstäckningen kan också handla om att göra vaccinationsbeslutet lätt, exempelvis genom individualiserad kommunikation. I en nyligen publicerad studie ökade vaccinationsgraden med elva procent, jämfört med en kontrollgrupp, då människor fick ett individualiserat meddelande vars huvudbudskap var: "Vaccinet finns reserverat för dig" [13]. På samma sätt kan individualiserade meddelanden som nyttjar förvalseffekter vara speciellt effektiva (till exempel "Staffan, har du tid för din andra vaccination kl. 11 den 23/4? Du behöver bara svara på det här meddelandet om du vill ändra din tid.") [13].

4. HUR MOTVERKAS RISK FÖR PSYKISK OHÄLSA HOS VÅRD- OCH OMSÖRGSPERSONAL?

Pandemin har medfört en stor belastning på vård- och omsorgspersonal (sjuksköterskor, läkare, ambulansförare, hemtjänstpersonal med flera) liksom flera andra yrkesgrupper som tilldelats nya pandemirelaterade arbetsuppgifter. Långa arbetsdagar under svåra och ihållande omständigheter är välkända riskfaktorer för sjukskrivning. All personal som arbetar nära smittade och exponeras för tragiska dödsfall och lidande löper hög risk för att drabbas av stressreaktioner. Under pandemin har personalen utsatts för en ovanligt hög nivå av påfrestande händelser under långa perioder. Exempel på särskilt påfrestande händelser i arbetet kan vara en misslyckad återupplivning, att känna sig hjälplös när ingenting kunde göras för att hjälpa en patient, att bemöta känslomässigt upprörda anhöriga eller att fatta svåra beslut.

I en internationell rapport från april 2020 i *Lancet Psychiatry* flaggades det för att det mest brådskande är att öka kunskapen om hur vård- och omsorgspersonal och deras familjer kan nås av åtgärder som motverkar stresssymptom (organisatoriska som individuella), att utveckla och optimera dessa samt att främja implementeringen

av förebyggande åtgärder [18]. Under covid-19-pandemin är det viktigt att vård- och omsorgspersonal får stöd att klara av arbetet och stanna i tjänst, då de hälsomässiga, personliga, sociala och ekonomiska fördelarna för samhället är omfattande.

I januari 2021 framstod problemet tydligt – berörd personal hade höga stressnivåer och försämrad psykisk hälsa. En storskalig brittisk studie visade att 45 procent av intensivvårdspersonal uppnådde kliniska nivåer av psykisk ohälsa, som posttraumatiskt stressyndrom (PTSD), depression, ångest och självmordstankar. Sjuksköterskor drabbades särskilt hårt. WHO har nu också uppmärksammat att personal i frontlinjen är särskilt drabbad [19].

Svårighetsgraden av traumatiska stressreaktioner beror på hur starka och långvariga påfrestningarna är, och allt fler kan förväntas drabbas av sådana symptom och annan psykisk ohälsa ju längre pandemin pågår. Sjukskrivningar och uppsägningar måste förebyggas, och det är brådskande. Även om många sjukhus har erbjudit psykologiskt stöd till vårdpersonal saknas ett tillräckligt stort forskningsunderlag för utvärderingar av behandlingarnas effektivitet om de ska få önskade effekter. Fler insatser krävs, inklusive möjlighet till återhämtning.

Utmaningen är att klara uppdraget som väglett den svenska pandemistrategin, – att vårdsektorn ska ha kapacitet att möta vårdbehovet som uppstår under pandemin. Det är nu tydligt att kapaciteten inte bara kan bedömas utifrån antal sängplatser och arbetande personal. Långvarig stress tär, och personalens motståndskraft har försvagats. Det ställer stora krav på möjligheter till återhämtning: semester, dygnsvila, arbetsväxling, och möjlighet att släppa tankarna på arbetet. Pandemin pågår längre än väntat, och vi vet inte exakt när vi når den brytpunkt då sjukvården inte längre kan upprätthållas på en acceptabel nivå, men vi bör göra allt vi kan för att inte överskrida den. Därför måste vårdpersonalens välmående och psykiska hälsa prioriteras genom såväl organisatoriska som individuella åtgärder.

En lösning som föreslås utifrån studien med intensivvårdspersonal [20] är att lansera en nationell strategi för att skydda psykisk hälsa och minska risken för nedsatt arbetskapacitet hos vårdpersonal när de utför sitt nödvändiga arbete under covid-19-pandemin. Den är högst relevant i en svensk kontext. För att en sådan strategi ska vara effektiv bör den omfatta flera kategorier av vård- och omsorgspersonal, och anpassas efter de olika förutsättningar som olika personalkategorier arbetar under. Nyttänkande krävs. Den akademiska sektorn och vårdsektorn bör få i uppgift att utforma en sådan nationell strategi, där vård- och omsorgspersonalens kompetens tillvaratas och samhällsvetenskaplig forskning kan bidra.

Insikter från beteendevetenskap är tillämpliga både på individ- och organisationsnivå. Pågående åtgärder för att motverka psykisk ohälsa hos enskilda individer är viktiga, men inte tillräckliga. Den stress som vårdpersonal nu upplever beror på en alltför stor arbetsbelastning under en alltför lång tid. Att enbart fokusera på individens psykiska hälsa och stärka individens motståndskraft gör att man missar viktiga organisatoriska faktorer, som arbetsplatskultur, ledarskap, arbetstid och tillräcklig bemanning, tid för återhämtning, utbildning, utrustning, faciliteter och så vidare. På en organisatorisk nivå behövs beteendevetenskapliga insikter för att hjälpa organisationer att förstå hur man ger grundläggande förutsättningar för trivsel på jobbet, som minskar risken för psykisk ohälsa och ökar hållbarheten inom hälsovården [21]. I strategin bör en evidensbaserad behandling för bland annat posttraumatiskt stress [18] ingå, och helst ges i ett tidigt skede.

Dagens behandlingsmetoder kan dock vara otillräckliga eftersom de är utprovade *efter* att stressperioden är över, och vi behöver nu metoder som fungerar även under *pågående* stress under pandemin. Stressreaktioner präglas av ett ”dos-responsförhållande”; ju längre situationen kvarstår, desto mer potentiellt traumatiserande exponering kommer personalen utsättas för. Därför kommer förebyggande åtgärder också att behövas. Det som behövs är en systematisk och evidensbaserad ansats för att fullt ut förstå den psykosociala effekten av pandemin. Få grupper har påverkats lika mycket av pandemin som de som arbetar i frontlinjen och håller igång hälso- och sjukvårdssystemet [22].

FRAMTIDA BEREDSKAP

I USA har representanthuset nyligen föreslagit tillsättande av en expertgrupp med bland annat beteendeforskare, som har till uppgift att hjälpa det nationella hälsoinstitutet NIH (*National Institutes of Health*) att omsätta beteendevetenskaplig kunskap i åtgärder för att främja en förbättrad folkhälsa. I Storbritannien finns en vetenskaplig rådgivningsgrupp för nödlägen, SAGE (*Scientific Advisory Group for Emergencies*) som engageras i den pågående covid-19-pandemin. I gruppen finns särskild beteendevetenskaplig kompetens. Framöver bör man också i Sverige överväga att följa dessa internationella exempel och tillse att psykologisk och beteendevetenskaplig forskning ingår i olika rådgivande expertgrupper för hantering av pandemier.

SLUTSATSER

Den pågående pandemin är en beteendepandemi i dubbel bemärkelse – såväl smittspridningen som åtgärderna för att hejda den handlar i högsta grad om mänskligt beteende. Lösningen är samtidigt enkel och svår: enkel, därför att det handlar om att förändra ett fåtal beteenden. Svår, därför att även till synes enkla beteendeförändringar skär revor genom livet och samhället såsom det var innan pandemin.

Mer effektiva åtgärder bör kunna utvecklas om beteende mäts och resultaten används för att utforma nya evidensbaserade beteendeåtgärder – precis som man gör för medicinska aspekter (till exempel vaccinets effektivitet). Beteendevetenskaplig kunskap finns, men den måste ofta anpassas för varje unik situation. Det finns alltså ett behov av att snabbt kunna testa olika former av hälsokommunikation och åtgärder, till exempel genom randomiserade kontrollerade studier.

Nedanstående punkter sammanfattar kapitlets huvudbudskap:

1. **Minska fortsatt smittspridning genom beteendeförändring**
Använd systematisk mätning av smittsäkra beteenden för att identifiera såväl positiva exempel liksom misslyckanden. Genom de positiva påverka sociala normer och stärk motivationen för beteendeförändring. Utvärdera effekterna.
2. **Öka vaccinationsacceptansen och vidmakthåll samtidigt smittsäkra beteenden**
Ge information som balanserar vikten av vaccinering med behovet av fortsatta smittskyddsåtgärder. Låt kommunikationen kring pandemin präglas av uppmaningar till eget ansvar. Omvärderingsbudskap kan motverka negativa känslor och öka motivationen att bibehålla restriktioner.

3. Motverka risk för psykisk ohälsa hos vård- och omsorgspersonal, och dess effekter på det svenska vårdssystemet

Pandemins långvariga och traumatiska belastning tär på vårdens mänskliga resurser. Maxkapaciteten blir lägre och lägre på grund av pandemins utmattningseffekter. Detta bör beaktas i planeringen av smittskyddsåtgärder. Förebyggande insatser samt rehabiliterings- och återhämtningsprogram för drabbad personal bör sättas in snarast. Prioritera vårdpersonalens välmående och psykiska hälsa genom såväl organisatoriska som individuella åtgärder i samråd med hälso- och sjukvårdsorganisationer.

REFERENSER

1. Van Bavel, J. J., et al. *Using social and behavioural science to support COVID-19 pandemic response*. Nature Human Behaviour, 2020, 4, 460-471.
2. Siegrist, M., et al. *The Impact of Trust and Risk Perception on the Acceptance of Measures to Reduce COVID-19 Cases*. Risk Analysis, 2021. <https://doi.org/10.1111/risa.13675>
3. Van Bavel, J. J., et al (including Olsson, A., Västfjäll, D). *National Identity Predicts Public Health Support During a Global Pandemic: Results from 67 Nations*. PsyAr-Xiv, 2 Sept. 2020.
4. <https://www.msb.se/sv/aktuellt/pagaende-handelser-och-insatser/msbs-arbete-med-anledning-av-coronaviruset/kantar-sifos-rapport-om-fortroende-oro-och-beteende-under-coronakrisen/>
5. Betsch, C., et al. *Social and behavioral consequences of mask policies during the COVID-19 pandemic*. Proceedings of the National Academy of Sciences 2020, 117 (36) 21851-21853.
6. West, R., et al. *Applying principles of behaviour change to reduce SARS-CoV-2 transmission*, Nature Human Behaviour 2020, 4, 451-459
7. Patel M. *Test behavioural nudges to boost COVID immunization*. Nature. 2021 Feb;590 (7845):185
8. Haushofer, J. & Metcalf, C. J. E. *Which interventions work best in a pandemic?* Science, 2020, 368, 1063-1065.
9. Soltesz, K., et al. *The effect of interventions on COVID-19*. Nature, 588, 2020, E26-E28.
10. Taylor, S. P., Kowalkowski, M. A., & Beidas, R. S. (2020). *Where Is the Implementation Science? An Opportunity to Apply Principles During the COVID-19 Pandemic*. Clinical Infectious Diseases, 71(11), 2993-2995.
11. Means, A. R., Wagner, A. D., Kern, E., Newman, L. P., & Weiner, B. J. (2020). *Implementation science to respond to the COVID-19 pandemic*. Frontiers in Public Health, 8, 462.
12. Lewandowsky, S., et al. *The COVID-19 Vaccine Communication Handbook. A practical guide for improving vaccine communication and fighting misinformation*, 2021, <https://hackmd.io/@scibeh-C19vax/home>
13. Milkman, K. L., et al. *A Megastudy of Text-Based Nudges Encouraging Patients to Get Vaccinated at an Upcoming Doctor's Appointment*, January 27, 2021. SSRN: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3780267
14. *Pandemic fatigue – reinvigorating the public to prevent COVID-19. Policy framework for supporting pandemic prevention and management*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.

15. Sprengholz, P., et al. *Vaccination Policy Reactance: Predictors, Consequences, and Countermeasures*. PsyArXiv, 1 Feb. 2021.
16. Psychological Science Accelerator (including Olofsson, J). *A global experiment on motivating social distancing during the COVID-19 pandemic*. Manuscript in preparation, 2021.
<https://psyarxiv.com/x976j>
17. Rasmussen, S. A., & Goodman, R. A. *The CDC field epidemiology manual* (eds). Int. J. Epidemiol. 2019, 48(6), 2064–2065.
18. Holmes, E. A., et al. *Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science*. Lancet Psychiatry, 2020.
19. *Supporting the mental health and well-being of the health and care workforce*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2021. <https://www.euro.who.int/en/health-topics/Health-systems/health-workforce/publications/2021/supporting-the-mental-health-and-well-being-of-the-health-and-care-workforce-2021>
20. Greenberg N., et al. *Mental health of staff working in intensive care during COVID-19*. Occup Med. 2021 Jan 13 doi: 10.1093/occmed/kqaa220.
21. British Psychological Society Covid19 Staff Wellbeing Group. Guidance: *The psychological needs of healthcare staff as a result of the Coronavirus pandemic*. <https://www.bps.org.uk/news-and-policy/psychological-needs-healthcare-staff-result-coronavirus-pandemic>
22. <https://www.bps.org.uk/news-and-policy/supporting-psychological-wellbeing-healthcare-staff-key-pandemic-recovery>

KAPITEL 5

Immunförsvaret efter SARS-CoV-2-infektion

GUNILLA KARLSSON HEDESTAM, JAN HOLMGREN, OLLE KÄMPE, HANS WIGZELL

När vi smittas med virus, vare sig det gäller SARS-CoV-2 eller andra, samarbetar flera funktioner hos vårt immunförsvar. Två celltyper är speciellt viktiga för den långlivade immuniteten: B-celler, som producerar antikroppar, och T-celler, som dödar infekterade celler eller bidrar med stödfunktioner. Förutom att bekämpa den initiala infektionen, utvecklar vi minnes-B-celler och minnes-T-celler som finns kvar i årtal. Dessa reaktiveras om vi utsätts för samma infektion på nytt, vilket leder till en snabbare kontroll av viruset. I de flesta fall får vi också lindrigare symptom än efter den första infektionen. Forskning visar att återinfektioner med SARS-CoV-2 är relativt vanliga, men att vi har stor nytta av våra minnesceller om vi smittas igen.

Vårt immunförsvar består av flera funktioner som kompletterar varandra och bekämpar infektioner steg för steg. Det medfödda immunförsvaret är först att reagera, och det redan några timmar efter att ett smittämne tagit sig in i våra vävnader. Sensorer i våra celler känner igen förekomsten av främmande ämnen, såsom virus, och aktiverar kroppens produktion av signalsubstanser. En viktig signalsubstans som motarbetar virus är typ 1-interferoner (typ 1 IFN). Dessa begränsar virusets möjlighet att föröka sig och sprida sig till närliggande celler. En individs medfödda immunförsvar spelar en avgörande roll för hur kroppen kontrollerar infektionen på ett tidigt stadium. Personer med genetiska sjukdomar som involverar typ 1 IFN-systemet har en ökad risk att bli allvarligt sjuka i covid-19 [1].

Inom några dagar efter att en person blivit infekterad, stimuleras kroppens T-celler, som är en typ av vita blodkroppar. De känner igen virusinfekterade celler. Parallellt med detta producerar kroppens B-celler (också en typ av vita blodkroppar) de första antikropparna, immunglobulin M, (IgM). Efter någon vecka har B-cellerna ställt om till att producera immunglobulin G (IgG-antikroppar), som binder virus effektivare. IgG-antikropparna finns kvar i blodet en längre tid än IgM-antikropparna. Förekomst av IgG som binder ett visst smittämne är därför ett användbart mått på om en person haft just den infektionen. Mätbara virusspecifika IgG-antikroppar utvecklas i över 90 procent av alla infekterade personer inom en till tre veckor efter smittotillfället [2]. En annan antikroppstyp, immunglobulin A (IgA), är ofta mätbar hos individer som är eller har varit allvarligt sjuka i covid-19. Om man vill ta reda på hur många som har utvecklat antikroppar mot viruset SARS-CoV-2 i befolkningen mäter man IgG. Sådana tester visade att cirka sju procent av den vuxna, aktiva befolkningen i Stockholm, representerad av blodgivare, hade antikroppar mot viruset i maj 2020. Antalet personer med antikroppar ökade därefter till cirka 20 procent i februari 2021, ett år efter pandemins början [3]. Hur många som infekterats och därmed har antikroppar beror på vilken grupp i samhället som undersöks. Till exempel

förväntas siffran vara lägre för äldre som varit isolerade och högre för vårdpersonal. Det är därför viktigt att definiera vilken samhällsgrupp man undersökt. Då kan vi undvika missförstånd om hur nära flockimmunitet ett land befinner sig, och undgå att ge missvisande signaler till myndigheterna, liknande det vi såg inträffa i Sverige under våren 2020 [4]. Mätningar av andelen personer som har antikroppar mot det nya smittämnet är särskilt viktiga i början av en pandemi för att följa utvecklingen i samhället innan vaccinationer kommit i gång, och de bör utföras på ett konsekvent sätt med standardiserade mätmetoder.

När en person smittas av SARS-CoV-2 produceras antikroppar mot olika virusproteiner. Men det är endast antikroppar som riktar sig mot virusets huvudsakliga ytprotein (spikeprotein) som effektivt blockerar virusets förmåga att infektera celler. Dessa antikroppar kallas neutraliserande antikroppar, och de fungerar huvudsakligen genom att blockera virusets förmåga att binda till ACE2-receptorn (SE KAPITEL 10) på ytan av luftvägarnas celler. Det finns också neutraliserande antikroppar som blockerar ett senare steg när viruset tar sig in i cellen, den process som sker när viruset och cellens membran smälter samman (SE KAPITEL 10). Att det förekommer neutraliserande antikroppar i blodet korrelerar starkt med skyddande immunitet, även om andra immunfunktioner också bidrar. Detta är orsaken till att alla covid-19-vacciner bygger på att stimulera ett immunförsvar som känner igen spikeproteinet i SARS-CoV-2 (SE KAPITEL 6).

Som vi nämnt kan kroppens T-celler känna igen virusinfekterade celler. De har två huvudsakliga roller i immunförsvaret som utförs av två olika typer av T-celler: mördar-T-celler och hjälpar-T-celler. Mördarcellerna dödar virusinfekterade celler. Hjälparcellerna utsöndrar signalsubstanser som antingen hjälper B-celler att producera antikroppar eller mördar-T-celler att utföra sin funktion. Det finns ett stort intresse runt tester som visar om man har haft covid-19 eller inte. För storskalig testning är antikroppstester det enda som är praktiskt möjligt. T-cellstester mot virus är mer omfattande och de ger inte lika säker information om ifall en person har haft infektionen eller ej. En ytterligare försvårande omständighet är att T-celler som reagerar på SARS-CoV-2 även ofta förekommer i prover som togs långt innan pandemin bröt ut [5, 6]. Ett positivt T-cellssvar kan därför betyda en av två saker, antingen att personen haft en tidigare infektion med ett annat coronavirus, så kallade korsreaktiva T-celler, som reagerar på SARS-CoV-2, eller att individen haft en SARS-CoV-2-infektion. Det är ännu inte klarlagt om korsreaktiva T-celler på ett betydelsefullt sätt bidrar till att skydda mot en pågående SARS-CoV-2-infektion [7]. Från erfarenheter av influensa vet vi att varken B- eller T-cellsminnen en person fått från tidigare influensainfektioner, ger ett komplett skydd mot att än en gång infekteras när nya influensavarianter börjar spridas. Därför uppdateras influensavaccinet säsongvis för att stimulera antikroppar mot årets influensastammar.

IMMUNFÖRSVARETS STYRKA OCH VARAKTIGHET

Liksom andra virusinfektioner stimulerar SARS-CoV-2 ett immunologiskt minne i form av långlivade B- och T-minnesceller som minns just detta specifika virus [8, 9]. Om en person blir smittad på nytt aktiveras minnescellerna snabbt och produktionen av antikroppar kommer i gång igen. Detta gör att vi är bättre rustade att hantera en andra infektion än den första. Minnescellerna är också grunden till varför två vaccindoser ger ett mer komplett skydd än en enda dos (SE KAPITEL 6). Virusspecifika minnesceller etableras nämligen efter

den första vaccindosen och aktiveras mycket effektivt med den andra dosen. Resultatet blir ett kraftigt höjt antikropsvar. Eftersom minnescellerna finns kvar länge kan de aktiveras och börja producera antikroppar igen även om det gått flera år mellan smittotillfällena. På samma sätt aktiveras minnesceller av en påfyllnadsdos vaccin även om intervallet mellan vaccinationstillfällena är långt.

En fråga som diskuterats mycket är om personer som haft covid-19, och därför redan utvecklat antikroppar, bör vaccineras. Flera studier visar nu att en vaccindos till personer som redan har ett antikropsvar efter en naturlig infektion ger dem en mycket hög koncentration antikroppar. Anledningen till detta är att den naturliga infektionen aktiverat minnes-B-celler som sedan kan aktiveras av vaccinationen. En vaccindos för personer som har haft infektionen ger ofta ett starkare antikroppssvar än två vaccindoser [10, 11]. Sverige och många andra länder rekommenderar emellertid ändå två vaccindoser till personer som haft covid-19, eftersom det är svårt att säkert veta vem som varit infekterad. Det finns inte någon känd nackdel med att göra så. Men det är troligen fördelaktigt att vänta två till sex månader efter infektionen före den första vaccindosen, liksom att vänta ytterligare två till sex månader före andra dosen vaccin. På så sätt får vaccinationen största möjliga effekt.

Hur starkt immunförsvar mot covid-19 en person har efter att ha tillfrisknat från sjukdomen varierar mycket. De som haft så allvarliga symptom att de sökt vård, uppvisar ofta mycket höga antikropps nivåer i blodet. Personer som haft en mildare infektion har i genomsnitt lägre nivåer [12]. I båda grupperna finns dock en stor individuell variation [13]. När förökningen av virus minskar och en person tillfrisknat, avtar nybildningen av B-celler som producerar antikroppar. Då sjunker antikropps nivåerna i blodet gradvis. Detta är normalt och så som immunförsvaret ska fungera. På så sätt har vi full beredskap att försvara oss mot andra eventuella infektioner om vi exponeras för sådana. IgG-antikroppar mot SARS-CoV-2 har kunnat mätas över ett år efter infektionen. Endast cirka 13 procent av personer som tidigare hade ett mätbart antikropsvar, hade förlorat påvisbara antikroppar 10 månader efter att infektionen ebbat ut [8, 9, 14, 15]. Vi har ett skydd mot att infekteras på nytt om vi redan haft en infektion, men det förhindrar inte återinfektioner helt och hållet [16]. Hur effektivt skyddet är, beror på hur lång tid som gått sedan en individ tillfrisknat, vilka mängder antikroppar som infektionen genererade [17-19] och vilken virusvariant som cirkulerar.

En viktig faktor som påverkar styrkan av immunförsvaret är ålder. Med tanke på den ökande risken för allvarlig covid-19 hos äldre personer, är detta särskilt viktigt att belysa. Med stigande ålder får vi en mindre bredd i vårt immunförsvar. Mångfalden av antikroppar, det vill säga hur många olika typer av antikroppar vi kan producera mot viruset, är lägre, eftersom immunsystemet inte längre känner igen och reagerar lika effektivt på nya smittämnen. Även kvaliteten på T-cellernas funktion är reducerad hos äldre personer. Detta påverkar hur effektivt kroppen kan bekämpa ett virus som infekterat den [20]. Hur ålder och andra riskfaktorer påverkar sjukdomsförloppet vid en SARS-CoV-2-infektion är viktiga forskningsområden.

Ett annat område där vi behöver mer kunskap handlar om immunförsvarets roll i den inflammatoriska fasen vid allvarlig covid-19-sjukdom. Vi behöver också förstå mer om immunförsvaret hos personer som har långdragna symptom efter SARS-CoV-2-infektion, så kallad postakut covid-19-syndrom (SE KAPITEL 8). Ett exempel är forskning som visar att vissa personer bildar så kallade autoantikroppar som angriper kroppsegna proteiner. Autoantikropparna är ofta riktade mot proteiner som har en reglerande roll i

immunförsvaret [21]. En viktig fråga för framtiden är att kartlägga hur vanligt det är att sådana antikroppar utvecklas, och vilken roll de har i olika långdragna symptom.

SKYDD MOT VARIANTER AV VIRUS

På grund av den omfattande globala smittspridningen under pandemins första år har SARS-CoV-2 redan börjat anpassa sig till sin nya värd, människan. Mutationer i virusets spikeprotein (SE KAPITEL 10) kan påverka möjligheter för antikroppar som vi fått genom tidigare infektion eller vaccination att binda till viruset. Därmed kan skyddseffekten försämrats för en person som fått antikroppar genom att ha haft en infektion av den ursprungliga virusvarianten eller genom att ha vaccinerat sig mot ursprungsvariantens spikeprotein. Det är därför viktigt att följa utvecklingen av nya varianter av viruset. Det behövs studier på populationsnivå för att förstå hur effektiva vaccinen är mot dessa [22].

Hur skyddande immunförsvaret är beror alltså inte bara på hur starkt det är, utan också på vilken virusvariant som cirkulerar i samhället [23]. Många nya varianter sprids, men de som är viktigast att följa är de som är oroande, och därför kallas ”Variants of Concern” (VoC:s, SE KAPITEL 6 OCH 10). Vissa VoC:s konkurrerar ut tidigare virusstammar i många delar av världen. Uppkomsten av nya varianter kommer att fortsätta tills vi får bukt med smittspridningen [24]. Det är nu välkänt att flera VoC:s har mutationer som gör viruset delvis resistent mot antikroppar som vi fått genom att bli infekterade av ursprungsviruset eller av den första generationens vacciner. Exempel är mutationer i virusets spikeprotein som återfinns i virusvarianter som först identifierades i Sydafrika (beta) och Brasilien (gamma) [25–28]. Delta är nu den variant som dominerar i nästan alla delar av världen. Än så länge har denna variant inga avgörande mutationer som undflyr tidigare antikroppssvar. Däremot är delta ett mer smittsamt virus, vilket bidrar både till ökad smittspridning och att infektionen är svårare att blockera med antikroppar. Subvarianter av delta, det vill säga delta som har ytterligare mutationer, har uppdagats på vissa håll i världen och dessa kräver speciell bevakning. Detta gäller särskilt de som muterat på ett sätt som påverkar antikropparnas förmåga att känna igen viruset, liksom varianter som delta AY.4.2 som har rapporterats vara mer smittsam än den ursprungliga deltavarianten.

Det finns också en risk, att ju mer utbredd immuniteten är i befolkningen, desto större selektionstryck utsätts viruset för. Det kan göra att viruset utvecklar sig så att det kan undfly antikropparnas förmåga att känna igen det, vilket på sikt kan betyda att uppdaterade vacciner behövs. Förståelsen för hur viruset utvecklas och hur effektivt man tolkar att immunförsvaret är, påverkar allmänhetens och beslutsfattares förväntningar på hur pandemin kan komma att fortskrida. Virusets utveckling till nya varianter visar hur viktigt det är att kontrollera smittspridningen globalt. Vi måste därför fortsätta att hålla avstånd och stanna hemma vid symptom, samt vara varsamma med äldre och andra riskgrupper så länge smittspridningen är hög (SE KAPITEL 4). Parallellt med detta är effektiva vaccinationsprogram i världens alla länder av yttersta vikt, samt information till de grupper i samhället som är ovaccinerade [29, 30].

REFERENSER

1. Zhang, Q., et al., *Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19*. Science, 2020. **370**(6515).
2. Gudbjartsson, D.F., et al., *Humoral Immune Response to SARS-CoV-2 in Iceland*. N Engl J Med, 2020. **383**(18): p. 1724–1734.
3. Castro Dopico, X., et al., *Seropositivity in blood donors and pregnant women during the first year of SARS-CoV-2 transmission in Stockholm, Sweden*. J Intern Med, 2021. **290**(3): p. 666–676.
4. Giesecke, J., *The invisible pandemic*. Lancet, 2020. **395**(10238): p. e98.
5. Nelde, A., et al., *SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition*. Nat Immunol, 2021. **22**(1): p. 74–85.
6. Sette, A. and S. Crotty, *Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19*. Cell, 2021. **184**(4): p. 861–880.
7. Lipsitch, M., et al., *Cross-reactive memory T cells and herd immunity to SARS-CoV-2*. Nat Rev Immunol, 2020. **20**(11): p. 709–713.
8. Dan, J.M., et al., *Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection*. Science, 2021. **371**(6529).
9. Gaebler, C., et al., *Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2*. Nature, 2021. **591**(7851): p. 639–644.
10. Reynolds, C.J., et al., *Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose*. Science, 2021.
11. Stamatatos, L., et al., *mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection*. Science, 2021.
12. Wang, Y., et al., *Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity*. J Clin Invest, 2020. **130**(10): p. 5235–5244.
13. Long, Q.X., et al., *Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19*. Nat Med, 2020. **26**(6): p. 845–848.
14. Vanshylla, K., et al., *Kinetics and correlates of the neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 infection in humans*. Cell Host Microbe, 2021. **29**(6): p. 917–929 e4.
15. Wu, J., et al., *SARS-CoV-2 infection induces sustained humoral immune responses in convalescent patients following symptomatic COVID-19*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 1813.
16. Lumley, S.F., et al., *Antibody Status and Incidence of SARS-CoV-2 Infection in Health Care Workers*. N Engl J Med, 2021. **384**(6): p. 533–540.
17. Letizia, A.G., et al., *SARS-CoV-2 seropositivity and subsequent infection risk in healthy young adults: a prospective cohort study*. Lancet Respir Med, 2021.
18. Wheatley, A.K., et al., *Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19*. Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 1162.
19. Cromer, D., et al., *Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection*. Nat Rev Immunol, 2021.
20. Bajaj, V., et al., *Aging, Immunity, and COVID-19: How Age Influences the Host Immune Response to Coronavirus Infections?* Front Physiol, 2020. **11**: p. 571416.
21. Wang, E.Y., et al., *Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19*. Nature, 2021. **595**(7866): p. 283–288.
22. Mahase, E., *Covid-19: Where are we on vaccines and variants?* BMJ, 2021. **372**: p. n597.

23. Romano, C.M., et al., *SARS-CoV-2 reinfection caused by the P.1 lineage in Araraquara city, Sao Paulo State, Brazil*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2021. **63**: p. e36.
24. Plante, J.A., et al., *The variant gambit: COVID-19's next move*. Cell Host Microbe, 2021. **29**(4): p. 508–515.
25. Jangra, S., et al., *SARS-CoV-2 spike E484K mutation reduces antibody neutralisation*. Lancet Microbe, 2021.
26. Wang, P., et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021.
27. Wibmer, C.K., et al., *SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 622–625.
28. Zhou, D., et al., *Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera*. Cell, 2021. **184**(9): p. 2348–2361 e6.
29. Cobey, S., et al., *Concerns about SARS-CoV-2 evolution should not hold back efforts to expand vaccination*. Nat Rev Immunol, 2021.
30. Fontanet, A., et al., *SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic*. Lancet, 2021. **397**(10278): p. 952–954.

KAPITEL 6

Immunförsvaret efter covid-19-vaccination

GUNILLA KARLSSON HEDESTAM, JAN HOLMGREN, OLLE KÄMPE, HANS WIGZELL

Vaccinationer ger oss ett immunologiskt försprång genom att immunförsvaret tränas upp att känna igen det smittämne vi vaccineras mot. Vi har alltså antikroppar på plats som snabbt kan blockera viruset om det senare drabbar oss. När antikropps nivåerna sjunker med tiden, vilket sker efter alla vaccinationer, kan påfyllnadsdoser behövas för att skyddet mot sjukdomen ska vara fortsatt starkt. Men även utan påfyllnadsdoser försvinner inte skyddet helt, då vaccinationen också stimulerar långlivade minnesceller. Vaccinerade personer har därför en betydligt bättre chans att hantera infektionen och slippa allvarlig sjukdom om de ändå blir smittade. Dessutom är risken att vaccinerade sprider viruset reducerad, eftersom mängden virus i luftvägarna generellt är lägre i vaccinerade personer jämfört med ovaccinerade.

Vår förmåga att känna igen och producera antikroppar som binder främmande smittämnen är grunden för immunförsvaret som vi får till följd av vaccination. Som nämnts i ett tidigare kapitel (SE KAPITEL 5) är det kroppens B-celler, en typ av vita blodkroppar, som står för produktionen av antikroppar, såväl efter infektion som vaccination. I stort sett alla förebyggande vacciner som vi har i dag fungerar genom att de stimulerar produktionen av antikroppar, som skyddar oss om vi senare skulle utsättas för dessa specifika smittoämnen. Många vacciner stimulerar både B- och T-celler som aktiveras om man senare kommer i kontakt med smittämnet. De flesta vacciner ger emellertid inte ett hundra procentigt skydd mot att bli smittad. Men om vi blir smittade får vi oftast betydligt mildare symptom, eller inga symptom alls.

Upptäckten att vaccination kan framkalla en skyddande immunitet, är ett av de viktigaste medicinska genombrotten genom tiderna. Vaccinationer bidrar till den allmänna folkhälsan, inte minst mot vanliga barnsjukdomar och den årliga influensainfektionen. SARS-CoV-2 är ett virus som var okänt för människan för mindre än två år sedan. Den rekordsnabba utvecklingen av vacciner mot sjukdomen covid-19 visar den avgörande betydelse som vacciner kan ha för att begränsa ett pågående pandemiskt förlopp, där många människor riskerar att bli allvarligt sjuka och dö. Vaccination är också vår bästa chans för att på sikt ta oss ur pandemin.

VACCINTILLVERKNING

Det finns flera sätt att tillverka vacciner. Ett vanligt sätt är att inaktivera själva viruset. Exempel är vaccinerna mot fästingviruset (TBE) och hepatit A-viruset (HA). Det går också att tillverka försvagade virus, som kombinationsvaccinet mot mässling, påssjuka och röda

hund (MPR), eller vaccinet mot gula febern. Vaccinationer ger oss ett immunologiskt försprång genom att aktivera immunförsvaret mot det smittämne vi vaccineras mot. Det ger kroppen en kort startsträcka om vi sedan kommer i kontakt med smittämnet. Immunförsvaret som stimulerats av vaccinationen kan då bekämpa infektionen snabbt, innan vi utvecklar symptom och blir sjuka.

De flesta nya virusvacciner som tillverkas i dag innehåller endast den viruskomponent man vill stimulera ett immunsvår mot, hellre än att använda hela viruset. De kallas subenhetsvacciner. Tillverkarna riktar oftast in sig på det protein som finns på ytan av viruset. Subenhetsvacciner framställs oftast med hjälp av genteknik genom att producera proteinet i cellkulturer på laboratoriet. Proteinbaserade subenhetsvaccin som länge funnits på marknaden är vaccinerna mot humant papillomvirus (HPV), som kan orsaka livmoderhalscancer, och hepatit B-virus (HBV). Båda dessa vacciner är framgångar som räddar liv. Ett annat exempel på subenhetsvaccin är det mot säsongsinfluensa.

För SARS-CoV-2 heter det huvudsakliga ytproteinets spike och alla covid-19-vacciner som finns för närvarande har som mål att stimulera antikroppar mot detta protein. Virusets ytproteiner är speciellt viktiga eftersom de är måltavlor för neutraliserande antikroppar (SE KAPITEL 5). Ännu finns inga godkända proteinbaserade subenhetsvacciner mot covid-19, men de kommer troligen att finnas tillgängliga inom kort. Resultat från kliniska provningar av proteinbaserade vaccin har visat på en mycket hög skyddseffekt.

Ett nyare och snabbare sätt att framställa subenhetsvacciner är att producera så kallat messenger-RNA (mRNA). De fungerar som en instruktionsmall för att kroppen tillfälligt ska producera ett protein, som spikeproteinets mot SARS-CoV-2. De första rapporterna som visade att man kunde stimulera antikroppar med mRNA-vaccination i djurmodeller kom för över 20 år sedan. Sedan dessa har tekniken utvärderats i flera kliniska vaccinstudier, men det är först i samband med covid-19 som de första mRNA-vaccinerna blivit godkända. En stor fördel med mRNA-tekniken är att det går att tillverka stora mängder vaccindoser snabbt, vilket behövs för att möta behoven under en pandemi.

Ytterligare en klass vacciner som använts för att göra snabba covid-19-vacciner är de som baseras på adenovirus. Adenovirus är snälla förkylningsvirus som byggs om så att de inte kan spridas i kroppen. I stället fungerar de som bärare för genen som kodar för spikeproteinets, så att proteinet tillfälligt produceras av kroppen och aktiverar immunförsvaret. Sammanställningar av olika covid-19-vacciner som utvärderats i kliniska studier, varav flera nu är godkända, finns tillgängliga i den vetenskapliga litteraturen [1].

Forskningslaboratorier har i samarbete med företag, stegvis utvecklat teknikerna runt subenhetsvacciner (proteinbaserade, mRNA- och adenovirusbaserade) för att exempelvis undersöka vilka nivåer av antikroppar man uppnår vid olika doser och i olika åldersgrupper. I flera av vaccinerna har man också optimerat stabiliteten i spikeproteinets för att öka chansen att stimulera neutraliserande antikroppar [2]. En jämförelse av kvaliteten på antikroppssvaret visar också på ett gott resultat av denna optimering; andelen neutraliserande antikroppar, jämfört med den totala mängden antikroppar, var högre efter vaccination än efter en infektion [3]. Forskare och företag har successivt löst många utmaningar tillsammans, genom att applicera teknik och kunskap som är resultat av många års experimentell grundforskning.

GODKÄNDA COVID-19-VACCINER

Ett stort antal vacciner är nu godkända mot covid-19: mRNA-vacciner som Pfizer/BioNTechs BNT162b2 (*Comirnaty*) och Modernas mRNA-1273 (*Spikevax*), samt adenovirusbaserade vacciner som AstraZenecas ChAdOx1 (*Vaxzevria*) och Janssens covid-19-vaccin (*Ad26.COV2.S*). Även Ryssland har ett adenovirusbaserat vaccin (*Sputnik V*) liksom Kina (*Cansino*). Kina har därutöver två vacciner baserade på inaktiverade virus (*Sinovac* och *Sinopharm*), en teknologi som ligger till grund för flera vacciner vi länge har använt, till exempel poliovaccinet och fästingvaccinet. Indien har sin egen produktion av ett inaktiverat covid-19-vaccin (*Covaxin*) och landet producerar även adenovirusbaserat covid-19-vaccin på licens från AstraZeneca (*Covishield*). Proteinbaserade covid-19-vacciner från Novavax (*NVX-CoV2373*) och Sanofi Pasteur (*VAT00008*) förväntas snart bli godkända i USA och Europa. Listan över nya covid-19-vacciner växer snabbt och visar en enorm potential till kraftsamling inom forskning och industri. Men listan belyser också vikten av uppföljningsstudier som kartlägger skillnader i vaccinernas effektivitet.

Flera av de covid-19-vacciner som använts mest i världen, utvecklades i en parallell process där fas 3-studier (som innebär studier där effekten blivit bekräftad), genomfördes snabbt sedan forskarna fått fram lovande resultat i tidigare faser. Dessa omfattar fas 1-studier där man undersöker vaccinets förmåga att stimulera immunförsvaret på ett önskat sätt, och fas 2-studier som bland annat inbegriper effektstudier i liten skala. Samtidigt skalade läkemedelsföretagen upp vaccinproduktionen och hade löpande kontakt med läkemedelsmyndigheterna. Detta sätt att arbeta i en akut pandemisituation gjorde det möjligt för företagen att snabbt få vaccinerna godkända utan att ge avkall på säkerhetskraven [4, 5]. De vaccin vi hittills haft tillgång till i Sverige från Pfizer/BioNTech, Moderna och AstraZeneca utvecklades på detta sätt. Även om dessa vacciner har räddat otaliga människor från allvarlig sjukdom och död, stoppar de inte virusspridningen helt. Påfyllnadsdoser kommer att behövas för att bibehålla god skyddseffekt, åtminstone tills vacciner som ger mer varaktigt skydd mot smitta och sjukdom blir godkända.

VACCINERNAS SKYDDSEFFEKT

Flera av de covid-19-vacciner som använts under pandemin visar att en dos ger ett visst skydd mot sjukdom där flera immunfunktioner troligen bidrar [6]. Den senaste utvecklingen med hög smittspridning av den mer smittsamma deltavarianten har emellertid tydligt visat att två vaccindoser krävs för att få ett bra skydd mot covid-19 [7]. En ofullständig vaccination, det vill säga en enda vaccindos, ger en betydligt lägre skyddseffekt [7]. Den första vaccindosen aktiverar immunförsvaret och ger en viss mängd antikroppar. Men det är först efter den andra dosen som kroppens immunologiska minnes-B-celler, som tränats upp av den första vaccindosen, aktiveras för fullt. Det leder till en kraftig ökning av neutraliserande antikroppar som blockerar viruset bättre. Genom mutationer har deltavarianten anpassat sig successivt till att infektera människans celler mer effektivt. Då ställs högre krav på immunförsvaret. Ett flertal studier visar att det krävs högre antikropps nivåer för att neutralisera deltavarianten jämfört med ursprungsviruset från Wuhan. Högre antikropps nivåer krävs också för att neutralisera delta jämfört med alfavarianten [8, 9]. Delta är emellertid inte lika svårneutraliserad som beta och gamma, som har mutationer som direkt försämrar antikropparnas förmåga att blockera infektionen, så kallade *immune escape*-mutationer [10, 11]. Sådana mutationer

som undflyr immunförsvaret har nyligen identifierats i subvarianter av delta [12] och har även återfunnits i varianten my som cirkulerar på vissa håll i världen. Nyligen upptäcktes också varianten B.1.1.529, omicron, som är speciellt oroande då den har fler mutationer än tidigare varianter, vilket kan påverka dess biologiska egenskaper. Vi bör följa denna utveckling noga.

Antikropparna som vi får genom vaccination minskar efter en tid. Men vaccinationen leder alltså även till produktion av minnesceller, både minnes-B-celler och minnes-T-celler. Minnescellerna finns kvar i blod och vävnader under många år (SE KAPITEL 5). En viss typ av T-celler, hjälpar-T-celler, bidrar med signaler som behövs för att B-cellerna ska producera antikroppar. Tack vare minnescellerna kan vi snabbt och kraftfullt förstärka immunsvaret när vi exponeras för smittämnet igen, till exempel efter en påfyllnadsdos. Det är skälet till att de flesta vacciner ges som minst två doser med några veckors till flera månaders intervall. Metoden att ge ytterligare vaccindoser efter en tid är väletablerad. Exempelvis ges TBE-vaccinet vid upprepande tillfällen för att "fylla på" antikroppssvaret och uppnå optimalt skydd.

Skyddet från covid-19-vaccinerna har visats korrelera med halten neutraliserande antikroppar [13, 14]. Det visar på antikropparnas viktiga roll i att blockera viruset innan det hinner infektera våra celler. Men immunförsvaret består av ytterligare funktioner där minnescellerna ger oss ett långlivat grundskydd. Så även om antikropps nivåerna efter covid-19-vaccination sjunker med tiden [15–17], vilket är normalt och något som sker efter alla vaccinationer, så består minnescellerna [18, 19]. Avtagande antikropps nivåer, i kombination med att den mer smittsamma deltavarianten har tagit över, aktualiserar behovet av påfyllnadsdos. De första resultaten som visade på behovet av en tredje dos kom från Israel, det land som tidigast började vaccinera befolkningen mot covid-19 [20]. Liknande resultat kom sedan från andra länder [21, 22], inklusive från en omfattande studie av över tre miljoner personer som fått Pfizers mRNA-vaccin i USA. Skyddet mot SARS-CoV-2 var enligt studien 88 procent under den första månaden efter att personerna fått den andra dosen vaccin. Men skyddet minskade till 47 procent när fem månader hade gått sedan den andra dosen. Vaccinets skydd mot att utveckla så allvarliga sjukdomstillstånd att sjukhusvård krävdes var emellertid fortfarande högt efter sex månader, nämligen 93 procent [23].

Även i Sverige har antalet så kallade genombrottsinfektioner hos personer som fått två vaccindoser ökat markant under de senaste månaderna. Detta avspeglar sig i fler äldre personer som avlider med covid-19 trots två vaccindoser. Eftersom det är just de äldre som vaccinerades tidigt under 2021 skrev expertgruppen i en delrapport i början av september att det är högst motiverat att erbjuda denna grupp en påfyllnadsdos och att sedan även erbjuda andra åldersgrupper en tredje dos. I slutet av september 2021 rekommenderade Folkhälsomyndigheten att personer över 80 år ska erbjudas en tredje vaccindos. Sedan i slutet av oktober erbjuds alla över 65 år en tredje dos och från den 24 november 2021 erbjuds alla mellan 18 och 65 år detta. Det är troligt att antalet genombrottsinfektioner kommer att öka med tiden så länge smittspridningen pågår, vilket kan leda till att fler grupper i samhället erbjuds en tredje vaccindos.

Även om vi kan bli smittade trots att vi är vaccinerade, minskar risken att utveckla allvarlig sjukdom avsevärt. Dessutom är risken att en individ för smittan vidare till sårbara personer betydligt lägre om personen är fullt vaccinerad. Mängden virus i luftvägarna vid en genombrottsinfektion är nämligen lägre i vaccinerade personer än i ovaccinerade.

Det är därför en mindre risk att en vaccinerad person är en superspridare än en ovaccinerad person. Ett mycket viktigt mål är därför att nå ut till de ovaccinerade, särskilt de som arbetar inom vård och omsorg. Parallellt med utökad vaccination är det fortsatt viktigt med tydlig kommunikation om hur vårdpersonal och närstående ska agera omkring äldre och sårbara. Inget vaccin ger ett hundra procentigt skydd. Ju längre tid som går efter vaccinering, desto mer ökar antalet genombrottsinfektioner, eftersom immunsvaret klingar av. De grundläggande rekommendationerna om att hålla avstånd och undvika att träffa många personer utanför sin närmaste krets är därför fortfarande viktiga för äldre och sårbara, så länge smittspridningen pågår i samhället (SE KAPITEL 2).

VACCINATIONSTÄCKNING OCH UPPFÖLJNING

Sverige ligger internationellt sett väl till när det gäller andelen personer av befolkningen som är vaccinerade, så kallad vaccinationstäckning. Av den totala befolkningen över 16 år hade 81 procent fått två doser enligt Folkhälsomyndighetens statistik den 3 november 2021. Men det finns befolkningsgrupper där andelen vaccinerade ligger mycket lägre. Ovaccinerade återfinns inte minst bland personal som arbetar inom äldreomsorgen. Det behövs därför riktade insatser för att nå alla ovaccinerade, till exempel personliga kallelser och informationskampanjer riktade till specifika målgrupper. I Sverige liksom i andra länder är den större andelen personer som behöver sjukhusvård ännu ovaccinerade. Oro för biverkningar av vaccinet är den vanligaste orsaken till att personer avstår från att bli vaccinerade.

Såväl läkare som allmänhet uppmanas att rapportera misstänkta biverkningar till myndigheterna världen över. De misstänkta biverkningarna som rapporterats in till svenska Läkemedelsverket var i genomsnitt under en procent för de godkända covid-19-vaccinerna. Biverkningsfrekvensen låg på mellan 0,36 och 1,7 procent. Oftast rör det sig om förväntade milda symtom som ömhet vid injektionsstället, eller allmänna reaktioner som huvudvärk, feber och trötthet. Allvarliga biverkningar som hjärtmuskelinflammation och blodpropp är mycket sällsynta med bara enstaka fall per 100 000 vaccinerade [24, 25]. Vissa av dessa fall kräver uppföljning i vården. Det bör emellertid betonas att risken att utveckla hjärtmuskelinflammation eller blodproppar är betydligt högre för de som drabbas av covid-19, än risken för att drabbas av dessa sjukdomstillstånd som biverkning på grund av vaccination.

En fråga som diskuterats är om personer som haft covid-19, och därför redan utvecklat antikroppar, bör vaccineras. Som nämnts tidigare (SE KAPITEL 5) har flera studier visat att personer som har haft covid-19 får en mycket hög koncentration antikroppar efter en enda vaccindos. Anledningen till detta är att de utvecklat minnes-B-celler av infektionen och att dessa sedan kan aktiveras av vaccinationen [26, 27]. En vaccindos för personer som har haft infektionen ger ofta ett starkare antikroppssvar än två vaccindoser [28, 29]. Sverige och många andra länder rekommenderar emellertid ändå två vaccindoser till personer som haft covid-19, eftersom det är svårt att säkert veta vem som varit infekterad.

En noggrann uppföljning av de omfattande vaccinationsprogram mot covid-19 som nu genomförs i Sverige och internationellt är betydelsefull. Vi behöver ha kunskap om vilken effekt de nya vaccinerna har i ett längre tidsperspektiv, både vad det gäller skyddseffekt och potentiella biverkningar. Uppföljningen av olika specialgrupper bör prioriteras. Till exempel bör de som haft en tidigare bekräftad SARS-CoV-2-infektion och utvecklat

långvariga symptom (postakut covid-19-syndrom) speciellt följas, för att förstå hur deras symptom påverkas av vaccinationen. Andra grupper som bör prioriteras i en uppföljning är personer som behandlas med olika läkemedel som påverkar immunsystemet, liksom personer som rapporterar någon typ av långvarig biverkning av vaccinationen. Dessa studier bör utföras med full transparens och med snar rapportering av resultaten i den vetenskapliga litteraturen och till ansvariga myndigheter.

INTERNATIONELLT VACCINSAMARBETE

Internationell samverkan för att fördela vacciner globalt är extremt viktig. Här spelar Världshälsoorganisationens organ Covax [30] en viktig roll. Organisationen förbereder upphandling och distribution av vacciner till de länder som är med i samarbetet. Ett mål för Covax är att göra det möjligt för de kring hundra anslutna låg- och medelinkomstländerna att få tillgång till vacciner, så att den internationella fördelningen blir mer rättvis. Vaccinerna ska också kunna nå medicinskt prioriterade grupper i alla länder. Till skillnad från många avtal som sluts direkt mellan vaccinproducenter och vaccinkonsumenter ska Covax undvika indirekt politisk påverkan på mottagarländerna. Samtidigt är det uppenbart att ytterligare omfattande insatser från de rikare länderna behövs för att öka den hittills otillräckliga tillgången till vacciner i fattigare länder. Inte minst gäller det behovet av ekonomiska insatser. Resurser behövs också för att öka befolkningens tillit till vaccinationskampanjer, så att de förstår fördelarna med att bli vaccinerade. Då kan vaccinationsgraden nå sådana nivåer som krävs för att få covid-19-pandemin under kontroll.

REFERENSER

1. Krammer, F., *SARS-CoV-2 vaccines in development*. Nature, 2020. **586**(7830): p. 516–527.
2. Wrapp, D., et al., *Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation*. Science, 2020. **367**(6483): p. 1260–1263.
3. Amanat, F., et al., *SARS-CoV-2 mRNA vaccination induces functionally diverse antibodies to NTD, RBD, and S2*. Cell, 2021. **184**(15): p. 3936–3948 e10.
4. Hatchett, R. and N. Lurie, *Outbreak response as an essential component of vaccine development*. Lancet Infect Dis, 2019. **19**(11): p. e399–e403.
5. Excler, J.L., et al., *Vaccine development for emerging infectious diseases*. Nat Med, 2021. **27**(4): p. 591–600.
6. Sadarangani, M., A. Marchant, and T.R. Kollmann, *Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans*. Nat Rev Immunol, 2021. **21**(8): p. 475–484.
7. Lopez Bernal, J., et al., *Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant*. N Engl J Med, 2021. **385**(7): p. 585–594.
8. Liu, C., et al., *Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.617 by vaccine and convalescent serum*. Cell, 2021. **184**(16): p. 4220–4236 e13.
9. Planas, D., et al., *Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization*. Nature, 2021. **596**(7871): p. 276–280.

10. Garcia-Beltran, W.F., et al., *Multiple SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity*. Cell, 2021. **184**(9): p. 2372–2383 e9.
11. Wang, P., et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021. **593**(7857): p. 130–135.
12. Kannan, S.R., et al., *Evolutionary analysis of the Delta and Delta Plus variants of the SARS-CoV-2 viruses*. J Autoimmun, 2021. **124**: p. 102715.
13. Feng, S., et al., *Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nat Med, 2021.
14. Khoury, D.S., et al., *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nat Med, 2021. **27**(7): p. 1205–1211.
15. Cromer, D., et al., *Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection*. Nat Rev Immunol, 2021. **21**(6): p. 395–404.
16. Mizrahi, L., Kalkstein, Peretz, Perez, Ben-Tov, Chodick, Gazit and Patalon *Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine*. Nat. Comm., 2021. **12**; 6379.
17. Tober-Lau, P., et al., *Long-term immunogenicity of BNT162b2 vaccination in older people and younger health-care workers*. Lancet Respir Med, 2021.
18. Ciabattini, A., et al., *Evidence of SARS-CoV-2-Specific Memory B Cells Six Months After Vaccination With the BNT162b2 mRNA Vaccine*. Front Immunol, 2021. **12**: p. 740708.
19. Goel, R.R., et al., *mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*. Science, 2021: p. eabm0829.
20. Goldberg, Y., et al., *Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel*. N Engl J Med, 2021.
21. Chemaitelly, H., et al., *Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar*. N Engl J Med, 2021.
22. Levin, E.G., et al., *Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 Covid-19 Vaccine over 6 Months*. N Engl J Med, 2021.
23. Tartof, S.e.a., *Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study*. The Lancet, 2021.
24. Barda, N., et al., *Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting*. N Engl J Med, 2021.
25. Witberg, G., et al., *Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization*. N Engl J Med, 2021.
26. Goel, R.R., et al., *Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination*. Sci Immunol, 2021. **6**(58).
27. Sokal, A., et al., *mRNA vaccination of naive and COVID-19-recovered individuals elicits potent memory B cells that recognize SARS-CoV-2 variants*. Immunity, 2021.
28. Reynolds, C.J., et al., *Prior SARS-CoV-2 infection rescues B and T cell responses to variants after first vaccine dose*. Science, 2021.
29. Stamatatos, L., et al., *mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection*. Science, 2021.
30. <https://www.who.int/initiatives/act-accelerator/covax>

KAPITEL 7

Medicinsk behandling

HANS-GUSTAF LJUNGGREN

Sedan pandemin bröt ut har erfarenheterna kring behandling av covid-19 ökat successivt. Syrgas, blodförtunnande medel och steroider är i dag centrala ingredienser i vården av patienter. Antivirala läkemedel har utvecklats vilka hämmar virusets tillväxt. Men under pandemins förlopp har även behandlingar som till en början verkade lovande, visat sig vara verkningslösa mot sjukdomen.

De första patienterna med covid-19 nådde den svenska sjukvården i mars 2020. Sedan dess har kunskapen utvecklats om hur patienter med sjukdomen bör behandlas. Erfarenheter har använts från såväl svensk sjukvård och forskning, som inrapporterade resultat från nationell och internationell litteratur. Som en följd har Svenska Infektionsläkarföreningen, Svenska Hygienläkarföreningen, och Föreningen för Klinisk Mikrobiologi under det senaste året utvecklat ett nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19 (1). Vi sammanfattar här aktuella behandlingsprinciper som utförs inom svensk sjukvård. I praktiken sammanfaller dessa med rekommendationer som nu finns i det senaste uppdaterade nationella vårdprogrammet från de olika läkarföreningarna. Ytterligare sammanfattningar kring kliniska behandlingsstrategier finns, vilka inbegriper de som ställts upp av amerikanska *National Institute of Health* (2).

SYRGASBEHANDLING

Syrgasbehandling rekommenderas för patienter med syrebrist på grund av akut andningssvikt. Beroende på om patienten kommer in till en akutmottagning, reguljär vårdavdelning eller intensivvårdsavdelning har dessa olika kapacitet att ge syrgas, exempelvis via olika former av näsgrimmor och maskar samt respiratorbehandling. Vilken behandlingsform som patienterna får beror på deras syremättnadsnivå, andningsfrekvens och bakomliggande sjukdomar.

BLODFÖRTUNNANDE LÄKEMEDEL – ANTIKOAGULANTIA

Patienter med svår covid-19-infektion har en förhöjd risk att få blodproppar (venös och arteriell tromboembolism) (3). Enligt utvecklad praxis och även enligt det nationella vårdprogrammet bör patienter med covid-19 som behöver sjukhusvård få förebyggande läkemedel mot blodproppar (trombosprofylax). Att ge svårt sjuka patienter preventiv medicinering har visat sig minska antalet dödsfall. Då används huvudsakligen lågmolekylärt heparin som är ett blodförtunnande läkemedel. Någon säker kunskap finns inte om vilken dos som är optimal eller hur länge medicineringen ska pågå. Läkare kan även överväga förebyggande behandling till patienter som inte vårdas på sjukhus. I första hand gäller detta patienter som riskerar att få blodproppar av andra orsaker.

IMMUNMODULERANDE BEHANDLING

Läkemedel som påverkar immunsystemet, så kallad immunmodulerande behandling, spelar en alltmer central roll i behandlingen av svår covid-19 då patienten även drabbats av en kraftig inflammation. För svårt sjuka patienter har framför allt olika typer av inflammationsdämpande behandlingar växt fram. Centrala strategier har varit behandling med kortikosteroider, interleukin-6-receptorhämmare och interleukin-1-blockerare som vi tar upp nedan.

Steroider har successivt kommit att bli centrala i behandling av svår covid-19. I en studie fick slumpvis valda patienter steroiden dexametason medan en annan patientgrupp fick standardbehandling (en randomiserad studie). Dexametason reducerade antalet dödsfall med en tredjedel för patienterna som behandlades i respirator och med en femtedel hos patientgruppen som enbart hade behov av syrgas (4). Metaanalyser av randomiserade kliniska prövningar ger ytterligare stöd för positiva effekter av steroidbehandling vid covid-19. Det saknas dock fortfarande tillförlitliga resultat om när behandling skall sättas in och vilka doser av läkemedlet som bäst påskyndar tillfrisknandet. I dag rekommenderas kortisonbehandling till sjukhusvårdade patienter med ett ihållande behov av syrgas och tecken på inflammation, om mer än en vecka har gått sedan de först fick symtom.

Inflammationshämmande interleukinhämmare är för närvarande föremål för flera studier. Ett stort antal kliniska prövningar av interleukin-6 receptorblockeraren tocilizumab, finns publicerade. Metaanalyser har visat att läkemedlet minskar antalet dödsfall jämfört med placebo. Tocilizumab rekommenderas därför i dag tidigt i sjukdomsförloppet när allvarligt sjuka vuxna patienter försämrats. Om de har ett betydande syrgasbehov och kraftig inflammation får de då läkemedlet som tillägg till steroider.

Interleukin-1-hämmare har visat lovande resultat, men hittills (september 2021) har inga större randomiserade kliniska prövningar på svårt sjuka covid-19-patienter publicerats. Därför används inte preparatet utanför kliniska studier. Däremot använder läkare IL-1-hämmare till barn och yngre vuxna som är drabbade av komplikationen multisystemiskt inflammatoriskt syndrom till följd av covid-19 (MIS-C respektive MIS-A).

ANTIVIRALA OCH ANDRA RELATERADE TERAPIER

Antivirala läkemedel ska bromsa tillväxten av virus i kroppen. De kan hindra att viruset tränger in i cellen eller förhindra att virusets arvs massa förökar sig. Olika typer av antiviral behandling har framför allt plats i en tidig fas av covid-19. I början av sjukdomen är förökningen av virus som störst. I denna grupp återfinns bland annat monoklonala antikroppar och olika nukleosidanaloger.

Monoklonala antikroppar är en form av biologiska läkemedel. Varje enskild typ av antikroppar riktar sig mot en specifik struktur, exempelvis en del av ett virusprotein. På så sätt kan de vara aktiva mot olika sjukdomar. Vissa är exempelvis utformade för att vara effektiva mot ledgångsreumatism och cancer. De specialutvecklade monoklonala antikroppar som används mot viruset SARS-CoV-2 riktar sig mot virusets spikeprotein. Antikropparna blockerar virusets förmåga att infektera celler. Ensamma eller i kombination med flera andra monoklonaler, har behandlingar visat en viss virussänkande effekt (5). Om antikropparna ges i ett tidigt skede till personer som fått bekräftat att de infekterats med viruset, minskar risken för allvarlig covid-19. En annan målgrupp för antikropsbehandling kan vara personer som av olika anledningar inte svarar på vaccinering. Då ges behandlingen i förebyggande syfte.

Monoklonala antikroppar kan vara känsliga för mutationer som förekommer i olika virusvarianter. Flera av de tidigaste monoklonala antikropparna hade exempelvis en fortsatt god effekt mot virusvarianten alfa. Däremot uppvisade de olika grader av resistens mot varianterna beta och gamma. I dagsläget finns monoklonala antikroppar som visar prov på god effekt även mot beta- och gammavarianterna, och fler nya effektiva monoklonaler är på väg.

Konvalescentplasma är donerad plasma från patienter som tidigare haft covid-19 och som tillfrisknat. Flera studier har visat att denna passiva överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har begränsad eller ingen effekt (6). Problemet med dessa studier är att forskarna inte testade plasmadonatorerna och valde ut de individer som hade höga nivåer av neutraliserande antikroppar. Dessutom sattes behandlingen in för sent i patienternas sjukdomsförlopp. I en sammantagen bedömning av flera olika studier ger emellertid aktuella data inget stöd för behandling med konvalescentplasma, om inte denna ges mycket tidigt. Om sjukvården ska använda denna behandlingsform, är det viktigt att välja rätt donatorer. Antikropps nivåerna skiljer sig nämligen mycket åt mellan olika personer. Det svenska nationella vårdprogrammet rekommenderar inte användning av konvalescentplasma utanför kliniska studier.

Vid kliniska studier har forskare också provat ett antal ytterligare läkemedel, men dessa har inte kunnat visa på någon klar effekt. Hit hör exempelvis beta-interferoner. Interferoner används vanligen bland annat i behandling av multipel skleros, MS. Beta-interferoner har prövats i covid-19-behandling i kombination med andra läkemedel, inklusive antiviral behandling. Olika studier har emellertid inte visat på några övertygande positiva effekter. I dag rekommenderas inte användning av beta-interferon utanför kliniska prövningar.

Några få tidiga studier verkade tyda på att ämnet klorokin hade gynnsam verkan. Läkemedel med substansen används normalt i behandling av malaria. Men resultat från flera senare studier har gett upphov till misstanke om att klorokin ökar risken för allvarliga hjärtbiverkningar och även försämrar överlevnaden hos patienter med covid-19. I WHO:s *Solidarity*-studie sågs ingen reduktion i antalet dödsfall. Patientgruppen som behandlades med hydroxyklorokin hade längre vårdtid och löpte större risk för att senare behöva respiratorvård. I dag bedöms klorokin inte ha någon plats i behandling av covid-19.

Även Ivermectin, som används för att behandla parasitangrepp som exempelvis huvudlöss, har föreslagits som ett alternativ i behandlingen av covid-19. Men tillgängliga data ger inte stöd för användning av detta preparat. Såväl *European Medicines Agency*, amerikanska *Food and Drug Administration* och *National Institute of Health*, som FN:s världshälsoorganisation (WHO) avråder från behandling med Ivermectin.

Nukleosidanalogen Remdesivir utvecklades för behandling mot ebola. Läkemedlet är godkänt för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från tolv år, när patienterna har lunginflammation och kräver extra syrgastillskott. Remdesivir var det första läkemedlet mot covid-19 som godkändes i EU. Sammantaget bedömer vårdprogrammet att Remdesivir har en måttlig effekt. Läkargrupperna anser ändå att läkemedlet kan övervägas till sjukhusvårdade patienter som haft symptom färre än sju dagar och har ett betydande eller ett ökande syrgasbehov (7).

ANTIBIOTIKA

Det har visat sig vara relativt ovanligt att bakterier angriper vävnaderna (bakteriella sekundärinfektioner) i tidiga stadier av covid-19 [8]. I dag överväger vårdpersonalen bredspektrumantibiotika framför allt till svårt sjuka patienter där de inte kan utesluta en bakteriell infektion. Som vid andra tillstånd finns en ökad risk för bakteriella infektioner när en patient behöver långvarig intensivvård. Risk för sekundära infektioner finns också vid behandling med kortison och annan behandling som hämmar immunförsvarets aktivitet. Sammantaget är antibiotikabehandling sällan motiverat att sätta in i början av en covid-19-infektion.

ÖVRIG BEHANDLING

Det finns i dag inga belägg för behandling med vitaminer och spårämnen vid covid-19, annat än vid kliniska studier.

UTVALDA REFERENSER

1. <https://infektion.net/nationellt-varldprogram-covid19/>
2. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>
3. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. *Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Awareness of an increased prevalence*. Circulation. 2020 Jul 14;142(2):184–6.
4. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. RECOVERY Collaborative Group*, N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):693–704.
5. D Corti, L A Purcell, G Snell, D Veessler. *Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies*. Cell PMID: 34416148 PMCID: PMC8375150 DOI: 10.1016/j.cell.2021.07.027
6. Gupta T, Kannan S, Kalra B, Thakkar P. *Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials testing the safety and efficacy of convalescent plasma in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence-base for practise and implications for research*. Transfus Med. 2021 Jun 29. doi: 10.1111/tme.12803. Online ahead of print.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. *Remdesivir for the treatment of Covid-19 – Final Report*. N Engl J Med. 2020 Nov 5;383(19):1813–26.
8. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. *Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing*. Clin Infect Dis. 2020 Dec 3;71(9):2459–68.

KAPITEL 8

Långtidskomplikationer – postakut covid-19-syndrom

JAN NILSSON, PETTER BRODIN, JUDITH BRUCHFELD, MARKUS HEILIG, KLAS KÄRRE,
HANS-GUSTAF LJUNGGREN och SUSANNE LUNDIN

Långtidskomplikationer av covid-19 är ett betydande folkhälsoproblem i Sverige som kan komma att öka ännu mer framöver. Samtidigt saknas det kunskap inom området och behovet av flervetenskaplig forskning är stort. I jämförelse med andra länder har det tagit tid, både att inrätta specialistmottagningar och ta fram kunskapsstöd till sjukvården om postakut covid-19-syndrom.

Under den pågående coronapandemin har, av naturliga skäl, fokus varit på att hindra smittspridning (SE KAPITEL 3), förbättra behandlingen av akut sjuka (SE KAPITEL 7, 11) samt på att utveckla diagnostik och ta fram effektiva vacciner (SE KAPITEL 6). Under senare tid har det dock börjat bli tydligt att många personer som genomgått en akut covid-19-infektion även drabbas av mer eller mindre uttalade långtidskomplikationer (1–4).

Flera typer av långtidskomplikationer av covid-19 har identifierats; 1) patienter med ett svårt akut sjukdomsförlopp, ofta men inte alltid intensivvårdsbehandlade, som lider av andningssvårigheter och uttalad trötthet i upp till flera månader efter infektionens akuta fas, 2) personer som i förloppet efter det akuta insjuknandet utvecklar ett multiinflammatoriskt syndrom vilket kan påverka både vuxna (MIS-A) och barn (MIS-C), 3) personer som flera månader efter en akut infektion med måttliga symtom utvecklar ett mångfacetterat syndrom med uttalad trötthet, andningssvårigheter, dålig syresättning vid ansträngning och hjärklappning, samt 4) personer som efter lindrig initial infektion har fortsatt nedsatt lukt- och smaksinne och allmän trötthet under ett antal månader. Långtidskomplikationer efter en akut covid-19-infektion har på engelska benämnts *Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection* (PASC), *chronic COVID syndrome* (CCS) men under senare tid har benämningen postakut covid-19-syndrom kommit att användas.

I en undersökning från *UK Office for National Statistics* på 20 000 individer med bekräftad covid-19-infektion publicerad i april 2021 uppgav 13,7 procent att man hade kvarstående symptom efter 12 veckor, vilket var åtta gånger fler än i en matchad kontrollgrupp utan covid-19. Kvarstående symptom var vanligare hos kvinnor (14,7 procent) än hos män (12,7 procent) och var vanligast i åldersgruppen 25–34 år. I en

annan nyligen publicerad studie som baserar sig på data från en mobilapp (*COVID Symptom Study app*) där deltagarna kontinuerligt registrerar sina symtom hade 13,3 procent av de 4 182 deltagarna kvarstående besvär efter 28 dagar och 2,2 procent efter 58 dagar [3]. Det är oklart hur många personer i Sverige som drabbats av långtidskomplikationer efter covid-19-infektion men enligt uppgifter från Försäkringskassan hade i mars 2021 4 600 personer varit sjukskrivna på grund av postakut covid-19-syndrom i mer än 90 dagar. En viktig orsak till att kunskapen om förekomst av långtidskomplikationer av covid-19 är svag i Sverige är att sjukvården varit långsam med att inrätta specialistmottagningar för att ta hand om dessa patienter. Detta minskar i sin tur möjligheterna till forskning om diagnostik och behandling, samt riskerar att försvåra de forskningssatsningar som nu initieras på grund av begränsad tillgång till möjliga studiedeltagare i sjukvården. I jämförelse med många andra länder har även processen med att ta fram kunskapsstöd till sjukvården om långtidskomplikationer varit långsam.

Långtidskomplikationer av covid-19 är i dag ett betydande folkhälsoproblem som med all sannolikhet kommer att öka ytterligare till följd av den andra och tredje vågen av covid-19. Det finns ett stort behov av flervetenskaplig forskning om hur de som drabbats ska behandlas, och att den kunskap som denna forskning leder till snabbt ska kunna komma till tillämpning inom sjukvården. Detta gäller särskilt de personer som utvecklat postakut covid-19-syndrom i förloppet efter en mild akut infektion, då dessa hittills inte inkluderats i uppföljande studier på samma sätt som sjukhusvårdade patienter.

POSTAKUT COVID-19-SYNDROM

Covid-19 är en luftvägsinfektion klassad av WHO som pandemi. Den orsakas av ett coronavirus som är nytt för människan, SARS-CoV-2. I Sverige har enligt Folkhälsomyndigheten hittills mer än 1 100 000 fall konstaterats. En mindre andel av de som insjuknar utvecklar en allvarlig pneumoni som kräver avancerad sjukhusvård inklusive respirator (SE KAPITEL 10). Det är framför allt äldre patienter med riskfaktorer, som manligt kön, rökning, övervikt, hjärt-kärlsjukdomar, diabetes eller kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) som riskerar allvarlig sjukdom och död [5, 6]. Svår lunginflammation i samband med covid-19 kännetecknas av lungförändringar som fortskrider under det akuta skedet på grund av en kraftig inflammatorisk reaktion. Hjärtpåverkan som följd av akut lungskada kan också uppstå i form av högerkammarsvikt liksom hjärtmuskelinflammation eller hjärtrytmrubbningar. Även njursvikt och neurologisk påverkan förekommer, liksom blodproppsbildning.

Den längsta uppföljningsstudie som hittills rapporterats är från Wuhan, där 1 733 patienter undersöktes sex månader efter sjukhusvård för covid-19 [5]. I denna grupp sågs kvarstående symptom med allmän svaghet, muskelsvaghet, sömnstörningar, ångest och depression. Svårare sjuksgrad korrelerade med nedsatt syreupptagningsförmåga och kvarstående lungförändringar. Njursvikt under akutskedet gick tillbaka, men nyttillkommen njursvikt sågs också vid uppföljning. Av de som haft det svåraste akutförloppet visade 56 procent tecken på allvarlig lungpåverkan, och 29 procent hade nedsatt fysisk kapacitet vid ett sexminuters gångtest. Vid 12 månaders uppföljning av 1 276 patienter från samma patientkohort noterades en förbättring avseende symptom och funktionsförmåga hos majoriteten av patienterna, dock noterades en kvarstående sänkt lungdiffusionskapacitet i 20–30 procent hos patienter med måttligt svår covid-19 och 56 procent hos patienter

med svår initial covid-19 [7]. Hälsorelaterade variabler var sänkta jämfört med populationskontroller utan genomgången covid-19.

Sedan sommaren 2020 har det också blivit uppenbart att även individer med covid-19 som inte krävt sjukhusvård kan drabbas av ett flertal symptom med långvarig funktionsnedsättning som följd. Dessa symtom kan vara svårt handikappande och förhindra återgång till normalt arbete, skolgång eller dagliga aktiviteter [8]. Tillståndet drabbar både hemmavårdade och sjukhusvårdade patienter. En multisymptomatisk bild är vanlig med förekomst av olika konstellationer av andfåddhet, hjärklappning, feber, allmän svaghet, uttalad uttröttnings efter ansträngning, kognitiva funktionsproblem, hudförändringar, muskelsmär, domningar och pinnningar i extremiteter. Typiskt är att symptomen kvarstår över tid och fluktuerar i intensitet [3, 9–11]. Faktorer som ökar risken för utveckling av den formen av postakut covid-19-syndrom är hög ålder, högt *body mass index* (BMI) och att ha haft ett flertal olika symtom under den akuta sjukdomsfasen. Kvinnor har också en ökad risk att drabbas, liksom personer med astma [3]. Om data från internationella studier omsätts till svenska förhållanden innebär det att ett stort antal personer i dag har, och att fler kommer att få postakut covid-19-syndrom inom de närmaste månaderna, särskilt vid hög smittspridning.

Över 300 hemmavårdade patienter med postakut covid-19-syndrom och invalidiserande symptom har hittills bedömts på Karolinska Universitetssjukhusets multidisciplinära och tvärprofessionella postcovidmottagning i Solna. Fler än 60 av dessa patienter har diagnostiserats med det relativt okända tillståndet posturalt ortostatiskt takykardisyndrom (POTS) [12]. POTS beror på rubbningar i den autonoma kontrollen av hjärt-kärlsystemet. Det utgör i dag en stor utmaning för den medicinska professionen och kan leda till onormalt hög puls i stående, blodtrycksinstabilitet, svimningskänsla, kronisk trötthet, kognitiv påverkan, nedsatt kondition och andningssvårigheter [13]. Utredning av POTS och autonoma kardiovaskulära rubbningar är komplicerad och kräver speciell kunskap, tillgång till kardiovaskulära autonoma tester samt uteslutning av andra potentiella orsaker bakom kroniska besvär. Solnakohortens POTS-patienter uppvisar, till skillnad från POTS innan covid-19, ofta andfåddhet med nedsatt syresättning vid sex minuters gångtest och ett mosaikmönster (så kallad *air-trapping*) på utandade bilder vid datortomografi. Sjukdomsmekanismerna vid POTS är ännu inte helt kända men ny forskning talar för att sjukdomen kan ha en autoimmun bakgrund, där symtomen orsakas av antikroppar som stör regleringen av olika receptorer i hjärt-kärlsystemet [14]. POTS i samband med postakut covid-19-syndrom är i nuläget inte tillräckligt undersökt och kan utgöra en egen undergrupp inom syndromet.

Det totala antalet svenska patienter med postakut covid-19-syndrom är okänt. SVT rapporterade i juli 2021 att 25 000 patienter fått denna diagnos baserat på en specifik diagnoskod som kom i bruk oktober 2020. I en svensk studie undersöktes förekomst av symptom som förknippats med postakut covid-19-syndrom hos sjukvårdspersonal med respektive utan verifierad covid-19-infektion. Även bland individer som själva klassificerat sin akuta covid-19-infektion som ”mild” rapporterade efter 8 månader 14,9 procent symptom i form av förlust av luktsinne, andfåddhet och uttalad trötthet, vilket var mer än fyra gånger högre än i kontrollgruppen. Däremot var förekomsten av kognitiva och kardiovaskulära symptom inte påtagligt förhöjd i denna grupp [15].

En befolkningsundersökning utförd av den brittiska statliga hälso- och sjukvårdsorganisationen NHS påvisade något kvarstående covid-19-relaterat symtom hos 9,9 procent vid 12 veckors uppföljning efter initialt insjuknande [16]. Långtidsprognosen för kvarstående multiorgan påverkan, hälsorelaterad livskvalitet och funktion är också oklar, och därmed även det post-akuta covid-19-syndromets bidrag till den totala sjukdomsburden för individ och samhälle orsakad av covid-19. Det är därför mycket angeläget att kunna fastställa detta i långtidsstudier. Även relaterade kostnader för vård, samhälle och produktivitetsförlust såsom sjukfrånvaro är okända och behöver dokumenteras och jämföras med resultat från pågående och publicerade studier [17, 18].

Genomgång av publicerade data om postakut covid-19-syndrom visar en stor variation, både när det gäller förekomst och typ av symtom. Detta är inte särskilt förvånande med tanke på att det är stora skillnader på vilka grupper som undersökts (svår eller mild akut infektion), uppföljningstid och studieupplägg (enkät eller fysisk undersökning). Antalet studier ökar dock nu snabbt och en tydligare bild bör föreligga inom en nära framtid.

BARN OCH COVID-19

Barn som infekteras av SARS-CoV-2 utvecklar i de allra flesta fall en mycket lindrig infektion, och cirka 19 procent saknar symptom helt och genomgår en så kallad asymptomatisk infektion [19]. Barn har virus i luftvägarna i mängder som motsvarar vuxnas, men barn tycks smitta i lägre utsträckning än vuxna, även om smittsamheten ökar med åldern. Tonåringar och unga vuxna tycks sprida SARS-CoV-2-viruset minst lika mycket som vuxna. Anledningen till den milda infektionen hos barn i allmänhet är inte fullständigt klarlagd och skiljer även covid-19 ifrån andra infektioner, som influensa eller RS-virus, som båda kan orsaka svåra infektioner hos barn.

I april 2020 noterades i flera länder ett oväntat stort antal barn på sjukhusen med en symptomprofil som delvis överensstämmer med Kawasaki sjukdom. Den drabbar oftast små barn och kännetecknas av inflammation i framförallt kranskärlet i hjärtat, som i enstaka fall vidgas och därmed ger hjärtsjukdom hos barn [20]. Kawasaki sjukdom tros vara utlöst av olika virus hos genetiskt känsliga individer. Den kommer i skov efter virusepidemier och skiljer kraftigt i förekomst mellan olika länder med flest fall i Japan och Korea. Vad som orsakar Kawasaki sjukdom är inte helt känt, men autoantikroppar (antikroppar som angriper kroppens egna vävnader) har påvisats i kranskärlet och sjukdomen behandlas framgångsrikt med substanser som påverkar immunsystemet. MIS-C bedöms vara ett besläktat tillstånd till Kawasaki sjukdom, utlöst av SARS-CoV-2-infektion hos barn i alla åldrar. Symptomen skiljer sig delvis ifrån Kawasaki sjukdom med buksmärter och hjärninflammation, vilket mycket sällan ses vid Kawasaki sjukdom. Barnen blir också svårare sjuka med multiorgansvikt, och cirka 80 procent krävde intensivvård i de initiala fallserierna som kom ifrån Italien [21], Storbritannien [22] och Frankrike [23].

MIS-C är ett ovanligt tillstånd som drabbar uppskattningsvis ett av 5 000 barn infekterade med SARS-CoV-2, även om exakta siffror är svåra att få fram då antalet infekterade barn totalt är osäkert. I Sverige har hittills cirka 135 barn drabbats, varav ett 50-tal har intensivvårdats men ingen har avlidit. I en första analys av MIS-C påvisades en specifik sammansättning av cytokiner (sjukdomsframkallande signalsubstanser) som skiljer sig från den vid svår akut covid-19 hos vuxna. Sammansättningen vid MIS-C skiljer sig även till viss del från den vid Kawasaki sjukdom hos barn provtagna 2017–2018. Denna

studie från Karolinska Institutet fann också autoantikroppar hos barn med MIS-C som delvis skulle kunna förklara sjukdomens uppkomst och den goda behandlingseffekten med immunmodulerande behandling vid MIS-C [24]. Tillståndet har nyligen uppmärksamats hos unga vuxna med likartad sjukdomsbild men dominerat av hjärtpåverkan och hyperinflammation några veckor efter genomgången SARS-CoV-2-infektion (MIS-A) [25].

Det är välkänt att svårare infektioner kan ge långvariga besvär av ospecifik natur såsom trötthet, muskelsmärter, andningsbesvär och kognitiv nedsättning. Sådana symptom har beskrivits hos en majoritet av de som drabbats av ebolainfektion. Även en del tonåringar som haft körtelfeber får långdragna symptom dominerade av handikappande trötthet och ofta stor skolfrånvaro under flera månader efter den initiala infektionen. Efter den första SARS-epidemin 2002–2004 sågs fall av långdragna symptom hos vuxna som överlappar med de som nu rapporteras efter covid-19. En hypotes som föreslagits är att förändringar i frisättningen av hormonet kortisol orsakats av obalans i hypothalamus-hypofys-binjurebarksystemet som en konsekvens av den svåra infektionen [26]. Långdragna symptom hos barn med covid-19 är hittills huvudsakligen självrapporterade och information om frekvens, objektiva sjukdomsfynd och dess varaktighet saknas.

SYMPTOM FRÅN CENTRALA NERVSISTEMET VID POSTAKUT COVID-19-SYNDROM

Vid sjukvårdskrävande infektion med SARS-CoV-2 är det i akutskedet mycket vanligt med sömnstörning, ångest, depression, försämrad minnesfunktion, nedsatt exekutiv funktion och förvirring; dessa symptom drabbar 30–40 procent av patienterna [4, 27]. Vid en sexmånadersuppföljning av sjukhusvårdade covid-19-patienter kvarstod ett eller flera av symptomen sömnstörning, ångest eller depression hos cirka 25 procent av patienterna [5].

Vid infektioner som kräver intensivvård tillkommer ett flertal ytterligare komplikationer. En av dessa är post-traumatiskt stressyndrom (PTSD). Detta tillstånd utvecklas generellt hos cirka 20 procent av respiratorvårdade patienter [28], och har en ännu högre förekomst, cirka 30 procent, bland covid-19-patienter som intensivvårdats [27, 29, 30]. En osäkerhetsfaktor bakom uppskattningarna är att PTSD kan utvecklas upp till ett år efter ett trauma, varför långtidsuppföljningar kommer att krävas för att få en rättvisande bild av PTSD-risken. Stress och avsaknad av socialt stöd ökar kraftigt risken för PTSD-utveckling efter traumaexponering [31], vilket understryker behovet av att sjukvården ger dessa patienter adekvat stöd. PTSD-symptom kan också förekomma på en nivå som inte fullt ut uppfyller kriterierna för diagnosen, men ändå påverkar patientens liv på ett negativt sätt. Det bör till sist uppmärksammas att PTSD, liksom förhöjd förekomst av andra ångestsyndrom och depression även beskrivits hos intensivvårdspersonal som vårdat covid-19-patienter [32]. Brist på tidigare erfarenhet av intensivvård tycks här vara en tydlig riskfaktor.

Även bland den stora majoritet av patienter med covid-19-infektion som inte krävt vare sig intensivvård eller sjukhusvård rapporterar många kvarstående symptom från centrala nervsystemet. En forskargrupp från Oxford har publicerat två rapporter baserade på data ur ett stort nätverk för elektroniska journaler [25, 26]. I studien ingick en grupp patienter med bekräftad diagnos på covid-19 och en annan med diagnosen influensa. I gruppen med bekräftad covid-19 var risken för nyinsjuknande förhöjd jämfört med influensagruppen för flera neurologiska diagnoser, inklusive såväl blödningar som proppbildning i hjärnan,

hjärninflammation, och tillstånd som påverkar kommunikationen mellan nervsystemet och muskulaturen. Ett liknande mönster sågs vad gällde nyinsjuknande med psykiatriska diagnoser. Vanligast var ångestdiagnoser, sömnstörningar och demens. Risken för att få en ny psykiatrisk diagnos var 1,8–2,3 gånger så hög efter genomgången covid-19-infektion jämfört med dem som genomgått influensa.

Även i avsaknad av en specifik psykiatrisk diagnos rapporterar många patienter med genomgången covid-19-infektion kognitiv påverkan, ofta refererad till som "hjärndimma". Data för sådan långtidspåverkan är av uppenbara skäl mycket mer begränsade än när det gäller akut infektionsfas. Emellertid börjar forskningsdata till stöd för dessa patientberättelser komma fram [33, 34]. Ett exempel är en studie vilken följt en liten grupp patienter som hade genomgått mild till medelsvår covid-19 (som inte krävt intensivvård). Uppföljningstiden var i medeltal tre månader efter tillfrisknande från den akuta infektionen. Omkring 75 procent av patienterna hade då fortsatt påverkan på minne, uppmärksamhet och koncentration. Dessa symptom var inte relaterade till den initiala sjukdomens svårighetsgrad, sjukhusvård eller depressiva symtom [35].

Psykiatriska symptom hos patienter som genomgått covid-19 kan naturligtvis inte automatiskt anses vara orsakade av infektionen. Ett stort antal människor har genomgått covid-19-infektion. Samtidigt är förekomsten av psykiatriska sjukdomar som ångest och depression generellt hög i befolkningen. Det är därför en självklarhet att en viss överlappning skulle uppstå även om det inte finns ett orsakssamband. Emellertid stöder forskningen starkt att förekomsten av psykiatriska symtom, främst ångest och depression, är förhöjd jämfört med vad som kan förväntas inom det första året efter genomgången covid-19-infektion. Jämfört med vad som ses efter genomgången säsongsinfluensa är risken ungefär fördubblad.

MÖJLIGA ORSAKER TILL LÅNGVARIGA KROPPSLIGA SYMTOM VID COVID-19

Fortfarande finns relativt få rapporter som beskriver, eller söker förklara, sjukdomsorsak vid långvariga covid-19-symtom. Nedanstående sammanfattning kring kunskapsläget inriktar sig därför på en summering av relaterade observationer och/eller tankar kring möjliga processer involverade i sjukdomssyndromet.

En av flera typiska följder av postakut covid-19-syndrom är symptom från olika organ eller organsystem i kroppen. SARS-CoV-2-viruset behöver binda till en receptor på cellytan kallad ACE2 för att kunna infektera celler i kroppen (SE KAPITEL 10). ACE2-receptorn finns på flera olika typer av celler, i ett flertal organ i kroppen. Det gäller även celler i centrala nervsystemet, men det är fortfarande oklart om SARS-Cov-2-virus kan förökas (replikeras) i hjärnans celler.

Majoriteten av de som insjuknar i covid-19 har lindriga symtom från övre luftvägar och återhämtar sig vanligen inom fyra veckor (SE KAPITEL 10). Resultat som är baserade på analyser av vävnadsprover från tidigare infekterade asymptomatiska personer har dock visat på kvarvarande SARS-CoV-2-viruskomponenter i tunntarmen upp till fyra månader efter covid-19-diagnos [36]. Detta indikerar att kvarvarande virala antigen, genfragment och/eller viruspartiklar kan finnas kvar länge i kroppen. Dessa skulle kunna stimulera immunsvaret i kroppen under lång tid och därmed underhålla en inflammatorisk reaktion.

Flera akuta virusinfektioner kan framkalla immunologiska och inflammatoriska reaktioner, och leda till långvariga kliniska symptom. Till exempel är det väl känt att autoimmuna/inflammatoriska symtom kan finnas kvar under flera år efter infektion med ebolavirus och chikungunyavirus. Några av de symptom som ses vid långvarig covid-19-

infektion, exempelvis vid MIS-C och MIS-A, påminner i delar om de reaktioner som ses vid autoimmuna sjukdomar.

Det påpekas ibland att många patienter som utreds för postakut covid-19-syndrom har diffusa symptom som inte kan mätas eller dokumenteras objektivt, exempelvis trötthet eller värk. Därmed skulle de kunna betraktas som en del av den tidigare kända grupp av patienter som lider av liknande besvär, och som ofta tolkas som ett postinfektiöst tillstånd, dock utan att man har kunnat identifiera den utlösande faktorn eller följa sjukdomsutvecklingen med olika prover och tester under längre tid. Det finns olika undergrupper, exempelvis myalgisk encefalomyelit och kroniskt trötthetssyndrom (ME/CFS), och det har anförts argument för att dessa tillstånd snarast beror på psykosocial oro och andra faktorer som kanaliseras i kroppsliga symptom. Det kan i detta stadium av pandemin inte uteslutas att vissa fall av postakut covid-19-syndrom kan förklaras på detta sätt. Vi kan dock redan nu dra två viktiga lärdomar: 1) Många patienter med postakut covid-19-syndrom uppvisar klara avvikelser i funktionella tester och laborativvärden. 2) Det finns nu ett unikt tillfälle att studera utvecklingen av ett postinfektiöst tillstånd. Ett mycket stort antal patienter har drabbats under en kort period, och det går att få fram bra uppgifter om tidpunkt för primärt insjuknande och förlopp, och i många fall även olika provsvar och funktionstester i serie. Här finns mycket att lära, även om allmänna principer som kan vara relevanta för andra infektioner.

SLUTSATSER OCH REKOMMENDATIONER

Givet den kunskapslucka som finns kring långdragna symptom efter covid-19-infektion krävs mycket forskning inom ett mycket stort antal områden. På kort sikt måste vi på ett bättre sätt kunna uppskatta problemets storlek i samhället. Frågor att omedelbart belysa är: Hur kommer det sig att några individer utvecklar långdragna symptom? Vilka processer är involverade i utläkning av SARS-CoV-2-infektioner? Hur ser dessa symptomers sjukdomsmekanismer ut? Hur påverkar de aktuella symptomen den drabbade ur ett brett perspektiv? Syftet med forskning inom fältet ska vara att identifiera orsaker, att bota eller lindra, och i framtiden förebygga dessa tillstånd. Genom studier inom detta område finns goda förutsättningar för att få bättre kunskap kring processer involverade i försvar mot virusinfektioner och mekanismer bakom andra långdragna virusorsakade syndrom. Ny kunskap skulle också kunna leda till bättre insikter kring autoimmuna tillstånd.

- Samtliga regioner bör inrätta en eller flera högspecialiserade mottagningar för patienter med långtidskomplikationer av covid-19.
- Dessa mottagningar bör involvera kompetens från flera olika specialiteter och professioner.
- Samarbetet mellan forskning och sjukvård behöver stärkas för att så snabbt det är möjligt ta fram ett vetenskapligt förankrat kunskapsunderlag om hur olika långtidskomplikationer av covid-19 ska diagnostiseras och behandlas.
- De drabbades erfarenheter är en viktig del av kunskapsinhämtning och måste på ett tydligare sätt bli en del av forskningsprocessen.
- Myndigheter, professionella organisationer, patientföreningar och forskningsfinansiärer måste samarbeta för att säkerställa ett kunskapsbaserat omhändertagande av personer med långtidskomplikationer inom såväl primär- som sjukhusvården.

REFERENSER

1. Datta SD, Talwar A, Lee JT. *A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications*. JAMA. 2020;324(22):2251-2.
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19*. JAMA. 2020;324(6):603-5.
3. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. *Attributes and predictors of long COVID*. Nat Med. 2021.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. Nat Med. 2021.
5. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. *6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study*. Lancet. 2021;397(10270):220-32.
6. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. *Long covid-mechanisms, risk factors, and management*. BMJ. 2021;374:n1648.
7. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. *1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study*. Lancet. 2021;398(10302):747-58.
8. Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, Kalil AC, Bruchfeld J, Runold M, et al. *Long-term consequences of COVID-19: research needs*. The Lancet infectious diseases. 2020;20(10):1115-7.
9. Moreno-Perez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jimenez J, et al. *Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study*. J Infect. 2021.
10. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi GC, et al. *Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge*. JAMA Netw Open. 2021;4(1):e2036142.
11. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. *Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?* Lung. 2021.
12. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, Nygren-Bonnier M, Nilsson J, Olshansky B, et al. *Long-Haul Post-COVID-19 Symptoms Presenting as a Variant of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: The Swedish Experience*. JACC Case Rep. 2021.
13. Fedorowski A. *Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management*. J Intern Med. 2019;285(4):352-66.
14. Kharraziha I, Axelsson J, Ricci F, Di Martino G, Persson M, Sutton R, et al. *Serum Activity Against G Protein-Coupled Receptors and Severity of Orthostatic Symptoms in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*. Journal of the American Heart Association. 2020;9(15):e015989.
15. Havervall S, Rosell A, Philipson M, Mangsbo S, Nilsson P, Hober S, et al. *Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers*. JAMA. 2021;in press.
16. UK Office for National Statistics. *Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications*. www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocial-care/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications2020
17. Chen KY, Li T, Gong FH, Zhang JS, Li XK. *Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month*. Front Psychiatry. 2020;11:668.

18. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. *Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19*. J Infect. 2020;81(6):e4-e6.
19. Hoang A, Chorath K, Moreira A, Evans M, Burmeister-Morton F, Burmeister F, et al. *COVID-19 in 7780 pediatric patients: A systematic review*. EClinicalMedicine. 2020;24:100433.
20. Shulman ST, Rowley AH. *Kawasaki disease: insights into pathogenesis and approaches to treatment*. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(8):475-82.
21. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, Martelli L, Ruggeri M, Ciuffreda M, et al. *An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study*. Lancet. 2020;395(10239):1771-8.
22. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, Kaforou M, Jones CE, Shah P, et al. *Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2*. JAMA. 2020;324(3):259-69.
23. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, Bajolle F, Fourgeaud J, Angoulvant F, et al. *Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study*. BMJ (Clinical research ed.) 2020;369:m2094.
24. Consiglio CR, Brodin P. *Stressful Beginnings with Long-Term Consequences*. Cell. 2020;180(5):820-1.
25. Jones I, Bell LCK, Manson JJ, Last A, Team UCR. *An adult presentation consistent with PIMS-TS*. Lancet Rheumatol. 2020;2(9):e520-e1.
26. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. *Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS)*. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63(2):197-202.
27. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. *Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic*. Lancet Psychiat. 2020;7(7):611-27.
28. Davydow DS, Gifford JM, Desai SV, Needham DM, Bienvenu OJ. *Posttraumatic stress disorder in general intensive care unit survivors: a systematic review*. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30(5):421-34.
29. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I, et al. *Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors*. Brain Behav Immun. 2020;89:594-600.
30. Kaseda ET, Levine AJ. *Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors*. Clin Neuropsychol. 2020;34(7-8):1498-514.
31. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. *Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis*. Psychol Bull. 2003;129(1):52-73.
32. Caillet A, Coste C, Sanchez R, Allaouchiche B. *Psychological Impact of COVID-19 on ICU Caregivers*. Anaesth Crit Care Pain Med. 2020;39(6):717-22.
33. Ritchie K, Chan D. *The emergence of cognitive COVID*. World Psychiatry. 2021;20(1):52-3.
34. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. *The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage?* Brain Commun. 2020;2(2):fcaa069.
35. Woo MS, Malsy J, Pottgen J, Seddiq Zai S, Ufer F, Hadjilaou A, et al. *Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19*. Brain Commun. 2020;2(2):fcaa205.
36. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finklin S, Tokuyama M, et al. *Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2*. Nature. 2021.

KAPITEL 9

Undanträngningseffekter inom sjukvården

JAN NILSSON, KLAS KÄRRE, SUSANNE LUNDIN

Anpassning av sjukvården under pandemins första våg i april och maj 2020 ledde till att annan vård senarelades eller att patienter inte sökte vård på grund av smittorisken. Då utrustning och personal behövdes i covid-19-vården, halverades antalet planerade operationer och behandlingar. Akuta operationer och cancerbehandlingar genomfördes som vanligt. Men 4 500 fall av cancer blev inte diagnostiserade, vilket kommer att öka belastningen på vården i framtiden. Många äldre upplevde en försämrad psykisk och fysisk ohälsa på grund av restriktionerna, men dessa ledde också till en oväntad effekt: antalet hjärtinfarkter minskade när befolkningen i ökad utsträckning stannade hemma.

Covid-19-pandemin har haft stor påverkan på svensk sjukvård, som visade en stor förmåga till omställning och anpassning (1). Under den första vågen, då ett stort antal personer smittades i landet, skedde en snabb utbyggnad av intensivvården. Antalet platser fördubblades. Många andra delar av sjukvården drog däremot ner sin verksamhet för att säkerställa att tillräckligt med personal fanns tillgänglig, som kunde ta hand om covid-19-drabbade patienter (på fackspråk kallat undanträngningseffekt). En annan anledning till nerdragningar var att minska risken för smittspridning. Belastningen på personalen blev stor. Möjligheten minskade också för vårdpersonal att erbjuda främst patienter med kroniska sjukdomar den vård de behövde. Brist på skyddsutrustning bidrog också till att öppenvården drog ner sin verksamhet.

Under pandemins andra och tredje våg var undanträngningseffekterna i sjukvården mindre påtagliga. Belastningen på personalen var ändå fortsatt hög. Att effekterna på sjukvården blev så stora under pandemins första våg, är i sig kanske inte överraskande. Men kunskapen som växte fram under den första vågen, gjorde det möjligt för sjukvården att på ett betydligt bättre sätt begränsa effekterna på övrig verksamhet under den andra och tredje vågen. En berättigad fråga är därför om sjukvården inte hade tillräcklig beredskap för en pandemi av den omfattning som covid-19 kom att få. I dagsläget finns inget självklart svar på frågan. Även om likande pandemier förekommit var och är covid-19 på många sätt unik. Kunskapen var exempelvis till en början begränsad, om hur patienter bör behandlas i akuta skeden, liksom vid långsiktiga komplikationer. Forskning och klinisk erfarenhet ledde dock till en relativt snabb förbättring i hur patienter togs om hand. Därför kunde också undanträngningseffekterna inom övrig sjukvård begränsas. Inför kommande pandemier är det viktigt att denna kunskap tas tillvara så att sjukvården står bättre rustad.

GENERELLA UN DANTRÄNGNINGSEFFEKTER

Undanträngningseffekterna inom sjukvården var som mest påtagliga under pandemins första våg, under april och maj 2020 (1). Under denna period minskade antalet planerade operationer och behandlingar med 49 procent jämfört med samma period 2019. Under den andra vågen november till december 2020 var undanträngningseffekterna mindre med en nedgång på 12 procent. Antalet fysiska vårdkontakter minskade under hela 2020 med 17 procent inom primärvården, med 16 procent inom den somatiska akutvården och med tre procent inom den psykiatriska akutvården jämfört med 2019. I samtliga fall var nedgången som störst under den första pandemivågen. Under andra och tredje vågen ökade de digitala vårdkontakterna och hembesöken gradvis. Dessa ersatte delvis de tidigare fysiska kontakterna med vården.

Totalt genomfördes drygt 83 miljoner vårdkontakter under 2020. Det är cirka åtta miljoner färre jämfört med 2019, vilket motsvarar en minskning med knappt nio procent.

Pandemin har i hög grad påverkat hur regionerna valde att prioritera vilka operationer som skulle genomföras. Planerade operationer utgör vanligtvis cirka 70 procent av det totala antalet operationer, men under våren 2020 ställdes en stor del av dessa in. Akuta operationer utfördes däremot som vanligt. Orsaker till de inställda operationerna var att både utrustning och personal behövdes i vården av allt fler patienter med covid-19. Dessutom var det viktigt att skydda individer i riskgrupper.

Under den första vågen var undanträngningseffekterna särskilt stora för planerad ortopedisk kirurgi. Antalet knä- och höftoperationer minskade med upp till 80 procent. Inom tandvården minskade antalet planerade ingrepp med 50 procent under våren. En viktig förklaring till detta var bristen på skyddsutrustning inom främst folk tandvården. Många mottagningar höll därför stängt. Under andra halvåret 2020 var däremot undanträngningseffekterna inom dessa områden betydligt mindre.

En enkätundersökning pekar på att befolkningen har ändrat beteende när de sökt vård under pandemin (2). Enligt undersökningen säger sig nära 40 procent av medborgarna ha avbokat ett vårdbesök, avstått från att söka vård, väntat längre med att kontakta vården för besök, eller vårdat sig själva i stället för att uppsöka vården. Nästan var femte person har någon gång under pandemin avstått från att söka sig till sjukvården. Det vanligaste skälet var att man inte ville belasta vården. Många var också rädda för att smittas av covid-19. Vårdens ransoneringar har påverkat drygt 15 procent av befolkningen. Antingen har patienter blivit nekade vårdbesök eller så har hälso- och sjukvården avbokat eller skjutit fram besöken. Den grupp bland invånarna som påverkats mest av undanträngningseffekter i sjukvården är de äldre med långvariga hälsobesvär. I de kommande avsnitten ger vi en mer ingående beskrivning av vilka effekter pandemin haft på två stora folksjukdomar, nämligen hjärt- och kärlsjukdomar samt cancer.

HJÄRT- OCH KÄRLSJUKDOMAR

Studier visar en intressant utveckling bland patienter med hjärt- och kärlsjukdomar. Antalet personer som fick diagnosen akut hjärtinfarkt eller stroke gick ner markant under såväl den första som den andra vågen. Till en början tolkades detta som att drabbade personer inte sökt sjukvård i tillräcklig omfattning. I förlängningen skulle detta leda till en ökad dödlighet och sjuklighet i form av till exempel ökad hjärtsvikt. Men data från SWEDHEART-registret talar istället för att antalet personer som insjuknat

i hjärtkärlsjukdom faktiskt sjönk under pandemin [3]. Möjligen skulle detta kunna förklaras av att personer med hjärtinfarkt avlidit utan att söka sjukhusvård. Data från Socialstyrelsens dödsorsaksregister bekräftar emellertid att dödligheten i hjärtinfarkt minskade under 2020. Det finns inte heller något i SWEDEHEART data som talar för att patienter med akuta hjärt- och kärlsymptom väntat längre innan de sökt vård och därför fått större infarkter. Uppgifter om personer som drabbats av stroke under pandemin är ännu något osäkra. Men antalet registrerade fall av akut stroke som registrerats i den nationella databasen Riksstroke minskade med knappt 1 100 under 2020, till något under 20 000, vilket motsvarar drygt fem procents minskning. Den största minskningen skedde under pandemins första våg, men antalet fall har legat lägre än 2019 under hela året [1].

Det finns möjliga förklaringar till den minskade förekomsten av hjärtinfarkt under pandemin. En studie från Lunds universitet har analyserat hur personer rört sig i omgivningen genom att använda positionsdata som Google och Apple samlat in från mobiltelefoner och kombinerat denna data med medicinska data från SWEDEHEART samt väderdata från SMHI. Forskarna kunde visa att det fanns en koppling mellan att fler personer vistats hemma under pandemins första våg och det minskade antalet patienter som vårdats på sjukhus för hjärtinfarkt. Efter att forskarna justerat för veckodag, väderförhållanden och hur många som vårdats på sjukhus för covid-19, fann de en stark koppling mellan hur många som insjuknat i hjärtinfarkt och var dessa personer befunnit sig. När personer tillbringade 10 procent mer tid i butikscentra, sport- och fritidshallar, apotek, livsmedelsaffärer och platser för kollektivtrafik, ökade antalet personer som drabbades av hjärtinfarkt med mellan 10 och 20 procent. Om invånarna däremot befann sig i sitt bostadsområde eller i parker 10 procent längre tid, visade resultaten att hjärtinfarkterna minskade med nära 40 procent.

CANCERVÅRDEN UNDER PANDEMIN

Sjukvården har prioriterat behandling av cancer under pandemin, även om många omställningar gjordes även inom detta område [1, 4]. Bland annat minskade antalet patientbesök. Planerade behandlingar har kunnat genomföras i så gott som normal omfattning, med viss regional variation. Canceroperationer där patienten och läkaren tillsammans beslutar om en tid för behandling, har kunnat genomföras. Strålbehandling och medicinsk behandling av tumörsjukdomar har i stort sett också kunnat fortgå som tidigare. Mer än sex procent av patienterna uppger emellertid att de fått ändra sin vårdplan. Detta gällde huvudsakligen hur vårdkontakter och behandlingar gavs. Exempel på det senare är behandlingar som utfördes i hemmet istället för på sjukhus. Endast en liten andel av patienterna fick sin behandling senarelagd [5]. Ändringarna har i regel berott på att vården tagit hänsyn till smittskydd och patientsäkerhet, snarare än att anledningen varit resursbrist och nedprioriteringar.

Omställningarna i cancervården är i många fall positiva. De omfattar bland annat en snabbare utveckling av nya arbetssätt, samarbeten och digitala vårdkontakter [5]. En del förändringar har dock inneburit risk för sämre kvalitet. Många patienter upplevde det exempelvis som negativt när de inte kunde få stöd av anhöriga vid sjukbesök. På grund av smittorisen fick inte närstående följa patienterna till undersökningarna [1].

Även om behandlingar av cancerpatienter fungerat väl har möjligheten att diagnostisera cancersjukdomar påverkats på ett klart negativt sätt under pandemin. Under helåret

2020 minskade antalet diagnostiserade cancerfall med sex procent jämfört med 2019. Med hänsyn tagen till den årliga ökningen av cancerfall som förekommit under senare år, visar studier att omkring 4500 fall av cancer inte blivit diagnostiserade under 2020. Denna ”diagnostikskuld” kommer framöver att öka trycket på primärvården, som påbörjar många cancerutredningar. Även den specialiserade cancervården kommer att känna av en tyngre belastning. Att antalet diagnostiserade cancerfall minskat beror på flera faktorer, såsom minskad screeningsaktivitet, ett minskat antal patienter som själva har sökt vård för utredning (1, 4) och även en ökad tröskel för vissa provtagningar (5). Vårdcentraler minskade exempelvis möjligheten med drop-in till provtagningar på grund av smittorisken.

Under den första pandemivågen våren 2020 minskade antalet cancerdiagnoser påtagligt i Sverige jämfört med 2019. Jämför vi istället hösten 2020 med 2019 var skillnaden betydligt mindre. Diagnoser av prostatacancer stod för den största minskningen; 2100 personer med denna form av cancer fick ingen diagnos, vilket motsvarar en minskning med cirka 18 procent (1, 6, 7). Nedgången var tydligare bland män över 75 år, vilket kan spegla restriktionerna som gällde under perioden på grund av pandemin. De botande behandlingarna minskade däremot inte under samma tid, trots att antalet diagnostiserade fall alltså minskade. Antalet radikala strålbehandlingar av prostatacancer ökade snarast.

Bröstcancerdiagnoserna minskade med cirka åtta procent i Sverige som helhet, vilket handlar om cirka 900 fall. Vissa regionala variationer fanns. Exempelvis minskade diagnoserna i Stockholm och Gotland med 18 procent, medan sjukvårdsregion Väst endast upplevde en reduktion på 0,8 procent (1, 7). Förklaringen till den nationella nedgången i diagnoser av bröstcancer är att de fall som diagnostiserats med hjälp av mammografi minskade. Däremot kan vi inte se att antalet bröstcancerfall som upptäckts på annat sätt än genom mammografi, har minskat under år 2020 jämfört med åren 2017–2019.

Då det fanns en oro att operationer skulle behöva skjutas upp, ändrades de nationella rekommendationerna för cancerbehandling. Detta medförde i sin tur att den andel patienter som fick onkologisk förbehandling i form av exempelvis cancerläkemedel eller strålning innan själva bröstcanceroperationen ökade. Förbehandlingar ökade till mellan 15 och 20 procent jämfört med en andel på cirka 10 procent under åren 2017–2019.

Antal diagnostiserade fall av tjock- och ändtarmscancer minskade med cirka åtta procent och lungcancer med cirka sex procent (1). Det är värt att notera att det för samtliga cancerformer som vi nämnt ovan, endast finns ett nationellt screeningprogram för bröstcancer (mammografi). Vissa regioner inskränkte visserligen erbjudanden om mammografi tillfälligt. Lokaler behövde säkras från smitta, och personal från screeningenheter sjukskrevs eller tvingades till hemkarantän på grund av smittorisk, när de kände av egna symptom. Personal kallades även in till tjänstgöring inom covid-19- och akutvården.

Screening för livmoderhalscancer genom cellprovtagning, påverkades också när vissa regioner tillfälligt tvingades minska antalet provtagningar eller stänga. På riksnivå minskade antalet cellprover över hela året med 22 procent (1, 8). En stor del av denna provskuld har kunnat återhämtas under 2021.

Att diagnostiken generellt minskat för alla cancerformer beror emellertid inte enbart på att sjukvårdshuvudmännen aktivt dragit ned på screeningen. Minskningen har ju varit minst lika stor för cancerformer där det inte förekommer ett nationellt screeningprogram. Det innebär inte heller att kapaciteten att utreda misstänkt cancer minskade. Statistik över patienter som utreds genom så kallade standardiserade vårdförlopp belyser dessa mönster.

Standardiserade vårdförlopp bygger på att läkare parallellt såväl planerar som genomför ett antal undersökningar inom en viss tidsram, om de misstänker cancer hos patienter (9). Andelen patienter där detta leddidsmål uppfylldes, det vill säga de patienter som fått en diagnos inom den uppsatta tiden genom detta tillvägagångssätt, förbättrades under pandemin, från 44 procent år 2019 till 51 procent 2020. Detta kan tolkas som att de patienter som sökt vård och där misstanke om cancer funnits prioriterades i sjukvården. Men ökningen av diagnoserna ska också ses i ljuset av att 4 000 färre personer under år 2020 har fått en utredning genom dessa standardiserade vårdförlopp jämfört med 2019.

Sammantaget tyder mönstret på att minskningen av diagnostiserade fall beror på flera orsaker. En orsak är tillfälliga inskränkningar i screeningprogram, en annan att patienter har avstått från att delta i screening eller söka för symptom, exempelvis på grund av smittorisk. Oavsett orsaker, är det sannolikt att minskningen i diagnostiserade cancerfall lett till att behandling i många fall blivit allvarligt försenad. Det kan leda till en sämre prognos och på sikt ett ökat antal dödsfall i cancer. En liknande bild över cancerdiagnostiken har iakttagits i flera andra länder. Bilden vi ser verkar också vara oberoende av hur omfattande epidemin har varit i ett land (1, 10). Vissa rapporter tyder på att den negativa påverkan som minskningarna i cancerdiagnoser har haft på de genomförda behandlingarna är större i andra länder än i Sverige.

EFFEKTEN AV PANDEMIN PÅ DE ÄLDSTA

Folkhälsomyndigheternas rekommendationer att personer som var äldre än 70 år skulle avhålla sig från att möta andra, har fått följder för individernas livskvalitet och i förlängningen deras hälsa. Studier baserade på enkätintervjuer visar att framför allt de yngre i åldersgruppen 70 till 90 år upplevde ett ytterst snabbt åldrande som lades på dem utifrån. Generellt upplevde de en förlust av identitet, en statusförlust och en försvagad självkänsla. Dessa är faktorer som i sin tur kan leda till passivisering och att individerna blir mer beroende av andra. Följder som i förlängningen kan innebära att den äldre personen inte längre tar egna initiativ, som exempelvis att kontakta sjukvården även om de upplever att de behöver. De äldre personerna i gruppen som normalt hade ett aktivt och autonomt liv, angav att ”jag blev gammal över en natt”. Att de upplevde sig som äldre minskade deras möjlighet att själva påverka vardagslivet. Studier pekar på att restriktionerna påskyndade åldrandet, och ledde till såväl psykisk som fysisk ohälsa – en motsatt rörelse till vad samhället annars eftersträvar för de äldre (11).

KLINISK FORSKNING UNDER PANDEMIN

Pandemin har haft stor påverkan på möjligheterna att bedriva klinisk forskning. I princip pausades all klinisk forskning som inte berörde covid-19 redan under första vågen. I djupintervjuer har utvalda personer inom akademi, sjukvård, näringsliv och forskningsfinansiering sagt att det uppstod unika effekter av pandemin som är svåra att undvika (12). Men pandemin förstärkte även strukturella brister inom den kliniska forskningen. Samtliga universitetssjukhus i Sverige beslutade att under våren 2020 tillfälligt stoppa rekryteringen av nya patienter till kliniska studier. Sjukhusledningarna ville frigöra personal till vårdproduktion. De ville också minska inflödet av patienter till sjukhusen för att reducera smittspridningen. Många intervjuade framhåller att även om

prioriteringen kunde vara rimlig, fattades besluten utan att ha grund i krishanterings- eller kontinuitetsplaner. De visade på en låg grad av nationell samordning, struktur och strategi för klinisk forskning. Det innebär att enskilda sjukhusledningar tvingades förlita sig på ett informellt styrningssätt, baserat på enskilda individer som brinner för yrket. I kristider kan detta lätt leda till snabba och felavvägda beslut, där forskning alltid förlorar i konkurrens med vården [12].

Ett annat strukturellt problem som flera intervjuade uppgav, är avsaknaden av statistik över forskning på såväl kliniknivå som regional och nationell nivå. Utan sådan statistik är det svårt att överblicka och planera forskningen. Det gäller såväl under normala förhållanden som i kristider. Försenade studier och minskad datainsamling kan påverka sjukvården negativt på lång sikt.

Grundforskning har också påverkats, men i mindre utsträckning. Möten och spontana diskussioner är navet i utvecklingen av idéer och problemlösning. Sådana hämmades när internationella resor och fysiska konferenser stoppades. Många forskare tvingades skifta till att arbeta hemifrån. Men i undersökningen framfördes också en del positiva effekter av pandemin. Omfördelning av personal och nya arbetssätt har skapat ett ökat utbyte mellan kliniker, uppluckrade strukturer och nya perspektiv. Möjligen kan dessa effekter gynna kompetensutveckling och samarbete framöver. Det ökade antalet digitala möten som har skapats under pandemin kan inte helt ersätta fysiska konferenser och utbyten. Framför allt är det svårt att etablera nya kontakter för samarbeten. Men de nya plattformarna innebär att samtal och möten med deltagare från olika städer eller länder kan ske med högre frekvens, vilket gynnar internationalisering och samarbeten.

REFERENSER

1. SKR Hälso- och sjukvårdsrapport 2021 <https://webbutik.skr.se/sv/artiklar/halso-och-sjukvardsrapporten-2021>
2. I skuggan av Covid-19 www.vardanalys.se/rapporter/
3. SWEDEHEART årsrapport 2020 www.ucr.uu.se/swedeheart/117-swedeheart/1300-arsrapport-2020
4. Regionala cancercentrum i samverkan: Statistik om uppskjuten cancervård till följd av coronaviruset <https://cancercentrum.se/samverkan/covid-19/uppskjuten-cancervard/2021>
5. *Hur påverkar covid-19 cancervården i Sverige?* Cancerfonden 2020.
6. Nationella prostatacancerregistret: *Svensk sjukvård prioriterade behandling av prostatacancer under pandemin*. 2021.
7. Regionala cancercentrum i samverkan: *Bröstcancer- och prostatacancer. Covid-19-pandemins påverkan på diagnostik och behandling*. 2021.
8. Nationellt kvalitetsregister för cervixcancerprevention: *Förebyggande av livmoderhalscancer. Verksamhetsberättelse och Årsrapport 2021*.
9. Regionala cancercentrum i samverkan: *Antalet patienter i standardiserade vårdförlopp (SVF)*. 2021.

10. Dinmohamed AG, Visser O, Verhoeven RHA, Louwman MWJ, van Nederveen FH, Willems SM, et al. *Fewer cancer diagnoses during the COVID-19 epidemic in the Netherlands*. Lancet Oncol. 2020;21(6):750-1.
11. Nilsson G, Ekstam L, Axmon A, Andersson J. *Old Overnight: Experiences of Age-Based Recommendations in Response to the COVID-19 Pandemic in Sweden*. J Aging Soc Policy. 2021;33(4-5):359-79.
12. *Hur påverkar covid-19 cancerforskningen i Sverige?* Cancerfonden 2021.

KAPITEL 10

Viruset, infektionens förlopp och hur viruset framkallar sjukdom på molekylär nivå

MARIA MASUCCI, ANDERS HALLBERG och ARI HELENIUS

SAMMANFATTNING

Den pågående covid-19-pandemin med fler än fem miljoner dödsfall i världen orsakas av beta-coronaviruset SARS-CoV-2. Viruset kombinerar egenskaper från vanliga förkylningsvirus som lätt smittar bland människor, med virus som kan ge mycket svår lunginflammation. Det muterar lätt och ofta och kan på så sätt utveckla nya varianter som ger mer fördelaktiga egenskaper för viruset. Data tyder på att en majoritet av de som infekteras får milda eller inga symptom, men att de kan föra smittan vidare, vilket är ett stort problem. Upp till 10 procent av de smittade får allvarlig lunginflammation som kan leda till döden. Andra organ infekteras vilket bland annat leder till försämrade funktioner hos dessa. Många frågor om viruset och sjukdomsförloppet återstår att besvara. Kapitlet omfattar en översikt om coronavirusfamiljen och biologin hos de coronavirus som sprids till människan.

CORONAVIRUSFAMILJEN OCH TIDIGARE EPIDEMIER

Coronavirus är höljeförsedda virus med en karakteristisk gloria av spikar på ytan som påminner om en krona (på latin "corona"). Sedan 1960-talet har fyra coronavirusarter identifierats, vilka drabbar människor. De orsakar lindriga eller måttliga övre luftvägsinfektioner, det vill säga vanliga förkylningar. Virusen förekommer över hela världen men utgör inte någon större hälsorisk. Men eftersom dessa virus inte ger någon stabil och skyddande immunitet, kommer människor vanligen att infekteras på nytt med två till tre års mellanrum.

Coronavirus kan hoppa från en art till en annan och genom ytterligare mutationer förvärva förmågan att överföras mellan individer hos den nya värdarten. Kapaciteten att korsa artbarriärer gör att dessa virus utgör ett ständigt hot mot människor.

Risken med coronavirusinfektioner för människan förändrades dramatiskt 2002, då det första viruset som orsakade allvarliga och ofta dödliga infektioner i nedre luftvägarna (svår akut respiratorisk sjukdom) uppstod i Kina. Därefter spred sig viruset snabbt till över 30 länder. Detta nya coronavirus, som härstammar från fladdermöss, fick namnet **SARS-CoV** (*Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus*).

Tio år senare rapporterades återigen ett antal fall av allvarliga infektioner i nedre luftvägarna, denna gång i Mellanöstern. Sjukdomen orsakades av ett annat coronavirus

med ursprung hos fladdermus och fick namnet **MERS-CoV** (*Middle East Respiratory Syndrome Corona Virus*). Detta virus överförs via dromedarer och orsakar infektioner med en dödlighet på över 30 procent hos människan. Lyckligtvis överförs varken MERS-CoV eller SARS-CoV lätt mellan människor.

I slutet av 2019 upptäcktes viruset **SARS-CoV-2** i Wuhan-provinsen i Kina. Viruset orsakar sjukdomen **CO**rona**VI**rus **D**isease (COVID)-19, och inom några månader spred sig viruset runt världen och orsakade den pågående pandemin. Det som gör detta virus farligare än SARS-CoV och MERS-CoV är den höga effektivitet med vilket det sprider sig mellan människor. Liksom förkylningscoronavirusen, men till skillnad från de första SARS-virusen, kan SARS-CoV-2 infektera slemhinnan i övre luftvägarna. Därifrån överförs viruset lätt via droppar och aerosoler till andra individer. Dessutom tyder epidemiologiska data på att majoriteten av SARS-CoV-2-infektioner är milda eller inte alls ger några symptom (asymptomatiska infektioner). En smittad person producerar virus tidigare än när de första symptomen på sjukdomen uppträder, och kan då smitta andra. Smittan från asymptomatiska personer är ett stort problem.

SARS-CoV-2 kombinerar därmed egenskaper hos de relativt ofarliga coronavirusen, som lätt kan smitta människor, med potentialen hos de andra mindre smittsamma SARS-virusen, som kännetecknas av att de orsakar svår lunginflammation.

Vi har alltså bevittnat tre epidemier och pandemier av coronavirus på mindre än 20 år. Det är sannolikt att fler kommer att drabba oss i framtiden.

VARIANTER AV CORONAVIRUSET

Coronavirusens arvs massa består av en enkelsträngad RNA-molekyl. Hos RNA-virus uppstår mutationer med hög frekvens. Merparten av mutationerna är antingen skadliga för viruset eller påverkar inte virusets funktionsduglighet eller beteende. Vissa mutationer är dock fördelaktiga för viruset, till exempel genom att de förbättrar virusets stabilitet, överföring, möjlighet att binda till mottagarcellernas receptorer eller förökningshastighet. Viruset kan också ha fördel av mutationer som förändrar ytstrukturer och därmed hjälper dem att undgå igenkänning av världens antikroppar.

Om en ny variant har en bättre anpassning till sin värdorganism kan den med tiden ersätta de befintliga varianterna. Under den pågående pandemin har detta hänt upprepade gånger då bättre anpassade varianter snabbt spridit sig i olika delar av världen. De farligaste av dessa varianter kallas "variants of concern" (VoC) och är nu namngivna enligt det grekiska alfabetet i ordning efter när de uppträdde: alfa, beta, gamma osv. För tillfället är deltavarianten, och flera subvarianter till delta, de förhärskande varianterna i många länder. De har 18 eller fler mutationer jämfört med den ursprungliga Wuhanvarianten. Dessa har lett till en betydligt snabbare smittspridning, till högre risk för återinfektion och möjligen till en allvarligare sjukdomsbild.

SARS-COV-2-ORSAKAD SJUKDOM

Liksom andra vanliga förkylningsvirus infekterar SARS-CoV-2 till en början slemhinnorna i de övre luftvägarna och ger upphov till förkylningssymtom men hos patienter där sjukdomen fortskrider till svårare former, sker ytterligare virusproduktion i lungorna. Infektionen börjar med en asymptomatisk inkubationsfas av varierande längd (då vävnaderna smittats

men symptomen ännu inte gett sig till känna) som kan utvecklas till en symptomatisk fas. Patienter med symptom har vanligen feber och en ickeproduktiv hosta som kan leda till blodiga upphostningar och andfåddhet. Andra vanliga symtom är muskelsmär, trötthet, halsont, illamående, kräkningar, diarré, ögoninflammation och huvudvärk.

Hos vissa patienter, vanligtvis äldre män med en eller flera tidigare sjukdomsdiagnoser, startar en inflammatorisk fas under den andra veckan av sjukdomen. Även om virusproduktionen och smittsamheten minskar under denna fas, orsakar inflammationen i lungorna och andra organ en rad olika allvarliga symtom som kan leda till döden. Blodproppar är en av de främsta orsakerna till allvarliga komplikationer hos covid-19-patienter.

Även om den molekylära mekanismen som ligger bakom denna komplexa medicinska bild fortfarande i stort sett är okänd, tyder allt fler tecken på tre viktiga händelser som primära orsaker till sjukdomens svårighetsgrad. Dessa drivs av viruset:

- 1) Nedreglering av system som är nödvändiga för att kärl, njurar och blodkoagulation ska fungera. Denna försämring av systemen kan vara främsta orsak till den blodcirkulationsstörning i slemhinneskador, kraftig inflammation och koagulationsrubbing som kännetecknar de allvarligare medicinska yttringarna på covid-19-infektion.
- 2) Hämning av interferonsvaret som skyddar celler från infektioner.
- 3) Aktivering av det inflammatoriska svaret med ohämmad frisättning av cytokiner (cytokinstorm), som leder till en massiv inflammation i lungan och i de perifera kärlsystemen som vanligen ses vid svåra covid-19-fall.

Ökande belägg tyder på att svårighetsgraden av covid-19 är förknippad med ökad halt av inflammationsmedlare i blodet (som cytokiner, kemokiner och interleukiner). Halten av en viss interleukin (IL-6) verkar vara särskilt viktig, vilket tyder på att dödlig covid-19 kan karakteriseras som ett cytokinfrisättningssyndrom.

KVARSTÅENDE FRÅGOR

Det finns emellertid mycket kvar att lära. Vi behöver uppnå en mer ingående förståelse av virusets struktur och dess komponenter. Kvarstående frågor om överföring mellan arter måste besvaras på molekylär, cellulär och organismnivå. Vi behöver också klargöra mekanismerna för smittöverföring och virusförökning.

Detaljerad mekanistisk information från grundforskning utgör grunden till att förstå hur sjukdomen uppkommer, utvecklas och vad som påverkar sjukdomsförloppet (patogenes), samt hur immunförsvaret verkar mot SARS-CoV-2. Kunskap om dessa sjukdomsmekanismer kommer att utgöra grunden för ny diagnostik och göra det möjligt att utveckla nya vacciner och läkemedel.

Exempel på återstående frågor är:

- 1) Hur styr viruset interferonsvaret och andra aspekter av den medfödda immuniteten? Många möjliga virala regulatorer har identifierats i experimentella miljöer, hur kan denna kunskap överföras till behandling av patienter?
- 2) Vilken tidig virologisk och klinisk parameter kan förutsäga sjukdomsförloppet?
- 3) Varför är män särskilt benägna att utveckla svår sjukdom?

Viruset, infektionens förlopp och hur viruset framkallar sjukdom på molekylär nivå

MARIA MASUCCI, ANDERS HALLBERG och ARI HELENIUS

FÖRDJUPNING FÖR MER MEDICINSKT INITIERADE

Den pågående covid-19-pandemin med mer än 5 miljoner dödsfall i världen förorsakas av beta-coronaviruset SARS-CoV-2. Virus, som troligen härstammar från fladdermöss, har genomgått omvandlingar som gjort att det nu infekterar människans luftvägar med stor effektivitet. Epidemiologiska data visar att majoriteten av SARS-CoV-2-infektionerna är asymptomatiska eller milda, men hos vissa individer utvecklas infektionen till en allvarlig sjukdom. Sjukdomen börjar med en virusreplikationsfas som hos vissa patienter, ofta äldre och personer med vissa sjukdomar, eskalerar till en inflammatorisk fas som kan leda till döden. Mutationer i virusets RNA-genom leder till att anpassningen fortsätter och ger upphov till varianter med förhöjd spridningsförmåga.

Flera organ påverkas av sjukdomen, inklusive lungor, hjärta, hjärna, mage och njurar. Fulminant aktivering av venös tromboembolism är en av de främsta orsakerna till allvarliga komplikationer hos covid-19-patienter. De molekylära mekanismerna som ligger bakom den komplexa kliniska bilden är i stort sett okända, men tre viktiga virusdrivna händelser anses vara de primära orsakerna till sjukdomens svårighetsgrad: 1. Virusorsakad nedreglering av ACE2-receptorn, som leder till rubbning av koagulationssystemet och blodcirkulationsstörning; 2. Flera virusproteiner hämmar interferonsystemet som skyddar celler från infektion; 3. Ohämmad produktion av cytokiner om infektionen sprider sig till de nedre luftvägarna, som leder till massiv inflammation i lungan och i de perifera kärlsystemen.

Detta kapitel omfattar en översikt om coronavirusfamiljen och de humana coronavirusens biologi. Vi beskriver SARS-CoV-2-virusets biologiska egenskaper och de olika stegen i replikeringscykeln som inleds då viruset tränger in i och infekterar en värdcell. I den senare delen av kapitlet behandlas sjukdomssymptomen och den molekylära bakgrunden till virusets patogenes.

A. FAMILJEN CORONAVIRUS

Coronavirusen identifierades som en separat familj av djurvirus i mitten av 1960-talet när biologiska prover från djur och människor med mag-tarm- och luftvägsinfektioner analyserades med hjälp av elektronmikroskopi. Vissa prover visade sig innehålla

höljeförsedda virus med en karakteristisk gloria av taggar, så kallade spikeproteiner, på ytan som påminde om en krona, på latin ”corona”. Coronavirus förekommer hos många olika djurarter, från fladdermöss och höns till vitvalar. Med utgångspunkt från antikroppssvaren och senare från sekvensering av arvsmassan har virusen klassificerats i fyra släkten: alfa-, beta-, gamma- och deltacoronavirus [1].

Humanpatogena coronavirus

Fyra humana coronavirusarter har identifierats som förorsakar lindriga till måttliga övre luftvägsinfektioner (vanlig förkylning). Eftersom dessa virus inte ger någon stabil och skyddande immunitet, återinfekteras människor ofta med två till tre års mellanrum. Viruserna förekommer över hela världen och utgör inte någon större hälsorisk. Två av dessa endemiska humana coronavirus tillhör familjen alfa-coronavirus och två är beta-coronavirus. Betacoronaviruset, HCoV-OC43, överfördes sannolikt till människor från nötkreatur runt 1890 [2].

Risken som förknippas med human coronavirusinfektion förändrades dramatiskt 2003, då det första viruset som orsakade svår akut respiratorisk sjukdom (*Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS*) uppstod i Guangdongprovinsen i Kina och därefter snabbt spred sig till över 30 länder. Det nya coronaviruset fick namnet SARS-CoV. Det tillhörde familjen betacoronavirus och orsakade allvarliga och ofta dödliga infektioner i nedre luftvägarna. Överföringen mellan människor skedde via aerosoler, kontakt och avföring. Sekvensanalys avslöjade ett zoonotiskt ursprung, troligen från ett fladdermuscoronavirus, med maskpalmmård (*Paguma larvata*) eller mårddhund (*Nyctereutes procyonoides*) som möjliga mellanvärdar. Epidemin varade i cirka två år och inga nya fall har registrerats sen dess.

Under 2012 rapporterades flera fall av allvarliga lunginfektioner i Mellanöstern. Sjukdomen, som kallades *Middle East Respiratory Syndrome (MERS)*, orsakades av ett nytt betacoronavirus av fladdermusursprung som fick namnet *MERS-CoV*. Viruset överförs från dromedarer och orsakar allvarliga infektioner i nedre luftvägarna med en dödlighet på mer än 30 procent hos människa. Lyckligtvis överförs viruset inte lätt mellan människor. Epidemin pågår fortfarande, men det förekommer ingen samhällsspridning. Genetiskt sett är viruset nära besläktat med SARS-CoV-2.

Viruset som orsakar CORonaVirus Disease (COVID)-19, SARS-CoV-2, upptäcktes i slutet av 2019 i Wuhanprovinsen i Kina och spred sig inom några månader runt världen, vilket orsakade den pågående pandemin med enorma konsekvenser för människors hälsa och samhällen (SE KAPITEL 2). Virusets ursprung är fortfarande okänt, men de närmaste släktingarna är två fladdermusvirus, RaTG13 och RmTN02, som isolerats i Yunnanprovinsen i Kina [3]. Flera mellanvärdar har föreslagits med malajisk myrkott (*Manis Javanica*) som en trolig kandidat. Virusets sekvens visar inga uppenbara tecken på manipulation. Det kan dock inte formellt uteslutas att viruset oavsiktligt har sluppit ut från ett forskningslaboratorium som arbetar med coronavirus. *Gain-of-function*-experiment med modifierade coronavirus utfördes vid Institutet för virologi i Wuhan, inte långt från platsen för det första registrerade utbrottet av viruset. Information som definitivt kan bekräfta eller avfärda möjligheten till en laboratorieincident är för närvarande inte tillgänglig.

Efter den ursprungliga överföringen till människa har SARS-CoV-2 sannolikt anpassat sig till sin nya värd genom mutationer och naturligt urval. Denna urvalsfas kan ha pågått

flera månader före det första identifierade sjukdomsfallet. Anpassningsprocessen pågår fortfarande eftersom nya och mer smittsamma varianter fortsätter att dyka upp runt om i världen. Det som gör detta virus farligare än SARS-CoV och MERS-CoV är den höga effektiviteten i smittspridning mellan människor. Till skillnad från de andra SARS-virusen, och liknande lågpatogeta coronavirus, kan SARS-CoV-2 orsaka en mild och ofta symptomfri infektion av slemhinnan i övre luftvägarna varifrån det lätt överförs via droppar och aerosoler. SARS-CoV-2 kombinerar därmed egenskaperna hos de relativt ofarliga endemiska humana coronavirusen med potentialen att orsaka svår lunginflammation som kännetecknar de andra, mindre smittsamma SARS-virusen.

Coronavirus hos andra arter

Uppskattningsvis finns hundratusentals olika coronavirus i biosfären, varav de flesta fortfarande är oidentifierade. De förekommer hos en rad olika vilda och domesticerade djur och fåglar. Olika fladdermusarter kan härbärgera upp till 3 000 olika coronavirus [4]. Hos tamdjur som nötkreatur, gris och kyckling kan coronavirus orsaka allvarliga utbrott av mag-tarm- och luftvägsinfektioner [5]. Med en mortalitet som kan vara så hög som 100 procent utgör de betydande djurhälsoproblem och kan leda till stora ekonomiska förluster.

Förmåga att överskrida artgränser (zoonotisk och antroponotisk smitta)

Coronavirus kan smitta mellan arter och förvärva förmågan att överföras mellan individer hos den nya värdarten. Kapaciteten att korsa artbarriärer gör att dessa virus utgör ett ständigt hot mot människor. Influenzavirus A som har sitt ursprung i vattenlevande fåglar är ytterligare ett exempel på sådana zoonotiska virus, och nipahvirus som är ett paramyxovirus av fladdermusursprung är ett annat exempel [6].

Flera egenskaper gör att virus kan överskrida artgränser och anpassa sig till nya värdar [7]. Coronavirus uppfyller dessa kriterier:

- 1) Receptorkompatibilitet gör att viruset kan ta sig in i cellerna hos en annan art (flera coronavirus förlitar sig på cellytereceptorer som är bevarade i olika arter, exempelvis ACE2 receptorer, och vanligt förekommande sialinsyror)
- 2) Enkel åtkomst till mottagliga celler (epitelet i luftvägarna och matsmältningskanalen infekteras lätt).
- 3) Förmåga att undvika värdens försvar (coronavirus har utvecklat sofistikerade sätt att kringgå det medfödda försvaret)
- 4) Hög mutationshastighet (som andra RNA-virus har coronavirusen en hög mutationsförmåga)
- 5) Förmåga att genomgå rekombination av genomet (produktion av subgenomiska mRNA möjliggör rekombination och därmed uppkomst av nya coronavirusarter)

Sannolikheten för framtida epidemier och pandemier

Som nämnts ovan har vi på mindre än 20 år bevittnat tre epidemier och pandemier av zoonotiska coronavirus. Det är osannolikt att dessa är de sista. Faktum är att mänskligheten står inför ett kontinuerligt och ökande hot från nya coronavirus. Några av orsakerna är:

- 1) Det mycket stora antalet existerande coronavirus hos fladdermöss och andra arter, 2) coronavirusens tendens att genomgå rekombination och mutation och därmed förmågan

att korsa artgränser, 3) den ökande avskogningen och därmed människans exponering för nya vilda djurarter, och 4) den ökande rörligheten på grund av handel och resor som utgör en mekanism för snabb spridning av infektionssjukdomar över världen.

B. SARS-COV-2 – VIRUSET

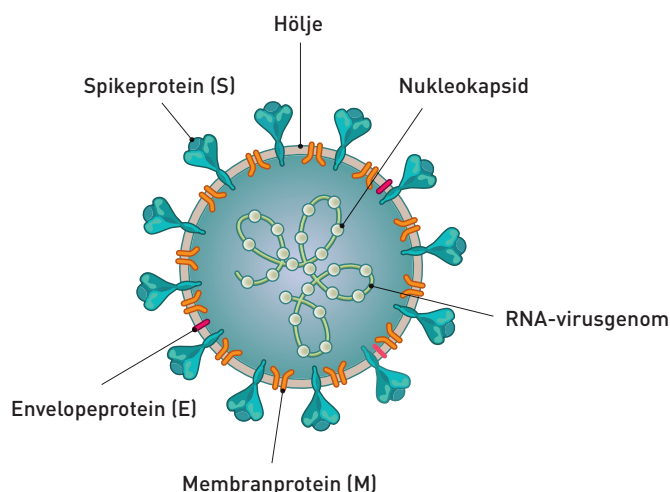
Det finns en uppsjö av grundläggande information om coronavirus, och specifika kunskaper om SARS-CoV-2 tillkommer i en aldrig tidigare skådad hastighet. Viruspartiklarnas molekylära struktur och sammansättning är redan välkända. Sekvenserna för tusentals coronavirusgenom har fastställts. Atomstrukturen hos många av virusproteinerna har beskrivits. Infektionscykeln på värdcellsnivå inklusive effekterna på de medfödda immunsvaren har karakteriserats, och viktiga aspekter av patogenes hos människor och andra värdarter är till stor del kända.

Den ständigt växande vetenskapliga kunskapen utgör grunden för snabba framgångar i utvecklingen av diagnostiska verktyg, läkemedel och vacciner samt förbättringar av epidemiologiska prediktioner och behandlingen av covid-19-patienter. Det finns dock mycket kvar att lära. Kvarstående frågor om arter och värdcellstropism och överföring mellan arter måste besvaras på molekylär, cellulär och organismnivå. Vi behöver också klargöra mekanismerna för smittöverföring och virusreplikering. Detta kommer att kräva ett nära samarbete mellan en rad olika vetenskapliga discipliner, däribland strukturell biologi, biokemi, cellbiologi, immunologi, matematisk modellering, kliniska studier och artificiell intelligens.

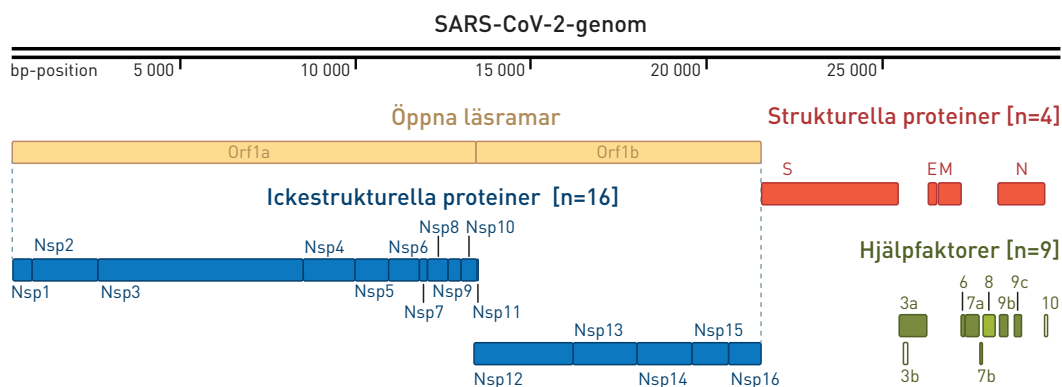
Viruspartikeln och genomet

Viruspartikeln överför sin arvs massa från en infekterad cell till en ny mottaglig cell i samma eller en annan värd. När viruset har levererats använder den infekterade cellen sekvensinformationen i virusgenomet som mall för att producera nya virusgenom och virusproteiner samt bistår vid sammansättningen av nya viruspartiklar samt deras frisättning.

Coronaviruspartiklarna har sfärisk form med en diameter på 75–160 nm (Figur 1). De har en karakteristisk halo (corona) bestående av spikeglykoproteiner (S) med trimerstruktur vilka är infogade i virushöljet. Höljet är ett lipidmembran som bildats genom avknoppning från ett av membranen i den infekterade värdcellens inre. Virusmembranet stabiliseras av ett styvt skikt bestående av ett virusmembranprotein som kallas M. Virusets inre hållighet inrymmer virusgenomet som består av en stor RNA-molekyl. Med ett stort antal kopior av nukleoproteinet bildar RNA-molekylen ett spiralförmigt komplex som kallas för nukleokapsid.



Figur 1. Coronavirusets struktur



Figur 2. SARS-CoV-2-genomets organisation

Virusproteiner och deras funktion

Genomet består av en stor enkelsträngad positiv RNA-molekyl som kodar för proteiner i viruspartikeln (strukturella proteiner, tecknade i rött i *Figur 2*) och proteiner som uttrycks i den infekterade värdcellen, men inte ingår i den sammansatta viruspartikeln (ickestrukturella proteiner, tecknade i blått och grönt). De ickestrukturella proteinerna omfattar ett stort komplex av proteiner som deltar i syntesen och modifieringen av RNA-genomet och mRNA för den virala proteinsyntesen. Bland de ickestrukturella proteinerna finns även ett antal hjälpfaktorer ("accessory factors", i grönt) vars huvudsakliga roll är att styra cellulära funktioner som är nödvändiga för virusreplikering, samt för att hämma det inbyggda och medfödda immunsvaret hos värdcellerna. För att utforma effektiva terapeutiska strategier mot covid-19 är det viktigt att förstå i detalj hur virusproteinerna och andra virusprodukter kapar värdcellens funktioner under infektionen.

Sekvensanalys tyder på att det 30 kilobaser stora genomet har 14 öppna läsramar (ORF) som kodar för 29 olika proteiner (*Figur 2*). Med början i genomets 5'-ände kodar ORF1a/ORF1b för ett stort polyprotein som klyvs av två virala proteaser (PL^{pro} och $3Cl^{pro}$ som också kallas M^{pro}) till 16 icke-strukturella proteiner (Nsp1-16, ritade i blått i *Figur 2*). De flesta av dessa bildar RNA-polymeras-komplexet vars uppgift är att syntetisera alla de olika formerna av virala RNA-molekyler. Vid virusgenomets 3'-ände uttrycks 13 ORF:ar från nio subgenomiska mRNA. Dessa kodar för 4 strukturella proteiner (röda i *Figur 2*) och 9 hjälpfaktorer (gröna). Alla ORF:ar hos SARS-CoV-2, förutom ORF3b, är mycket lika de homologer som kodas av SARS-CoV (identisk till mellan 60 procent och mer än 99 procent), medan ORF10 är unik för SARS-CoV-2.

Funktionen hos merparten av SARS-CoV-2-proteinerna har härletts från de annoterade funktionerna hos de homologa proteiner som kodas av andra coronavirusarter, och antaganden om ytterligare funktioner kan göras baserat på interaktionen mellan SARS-CoV-2-kodade proteiner och de cellulära proteiner som deltar i kända biologiska processer. Generellt sett har ickestrukturella och strukturella proteiner viktiga roller i de olika faserna av virusets livscykel, från receptorbinding, inträngning i värdcellen, virussyntes till frisättning av smittsamma viruspartiklar. Hjälpfaktorernas roll är huvudsakligen att reglera och dämpa cellernas och organismens svar på infektion, inklusive hämning av medfödd och adaptiv immunitet via reglering av inflammationsområde, samt interferon (IFN) och NF- κ B-signaler. Flera ickestrukturella proteiner (exempelvis Nsp1, Nsp3, Nsp9, Nsp13

och Nsp15) påverkar också olika aspekter av det medfödda immunsvaret tack vare sin förmåga att reglera metabolismen och transporten av nukleinsyror, och interfererar med signalmedieringen genom posttranslationell modifiering som exempelvis kovalent bindning av ubikvitin och ubikvitinliknande polypeptider.

En systematisk analys av interaktionen mellan SARS-CoV-2-proteiner och humana värdfaktorer har identifierat flera biologiska processer som kontrollerar infektionen, inklusive transkription, translation, proteintrafik och posttranslationell modifiering [8]. Detta belyser möjligheten att kunna påverka specifika cellulära funktioner för att komplettera virusspecifika läkemedel, såsom proteas- och polymerashämmare, i en effektiv antiviral strategi (SE KAPITEL 11).

Mutationer och varianter

Hos RNA-virus uppstår mutationer med hög frekvens när arvsmassan kopieras. Även om coronavirus har ett internt korrekturläsningssystem är detta inte fulländat vilket gör att mutationshastigheten fortfarande är relativt hög och inte olik den hos RNA-virus som saknar korrekturläsningssystem [9].

Tusentals virusvarianter har identifierats. Merparten av mutationerna är antingen skadliga för viruset eller förändrar inte virusets funktionsduglighet eller beteende. Vissa mutationer är dock fördelaktiga för virus, till exempel genom att de förbättrar virusets stabilitet, överföring, receptorbinding, och replikationshastighet. Viruset kan också ha fördel av mutationer som förändrar ytstrukturer och därmed hjälper dem att undgå igenkänning av världens antikroppar.

Om en ny variant har en bättre anpassning ("fitness") till sin värdorganism kan den med tiden ersätta de befintliga varianterna. Under covid-19-pandemin har detta hänt upprepade gånger då bättre anpassade varianter snabbt spridit sig inom populationen i olika delar av världen. De farligaste av dessa varianter (*Variants of Concern, VoC*) är nu namngivna enligt det grekiska alfabetet i ordning efter när de uppträdde: alfa, beta, gamma, och så vidare. För tillfället är det deltavarianten som sprids snabbast och är den förhärskande varianten i många länder. Den uppvisar betydligt snabbare transmission, högre chans för återinfektion och möjligen en allvarligare sjukdomsbild.

De relevanta mutationerna påverkar vanligen spikeproteinet (S) på virusytan (Figur 1). S-proteinet är ett stort trimeriskt glykoprotein som förmedlar de första stegen av infektionsprocessen, virusbindning till värdcellens receptorer, virusupptag och frisättning av nukleokapsiden in i cellens cytosol. Därtill är S det viktigaste antigenet hos viruset mot vilken värdorganismen producerar infektionshämmande antikroppar. Av denna orsak är det S-proteinet som använts i SARS-CoV-2-vacciner.

Hos de nya varianterna finns mutationerna i S-proteinet ofta i den receptorb-bindande domänen, RBD. RBD utgörs av aminosyror 319–541 i S-proteinets S1-subenhet och förmedlar interaktionen mellan S och ACE2-proteinet på cellytan [10]. RBD är huvudmålet för de neutraliserande antikroppar som bildas efter infektion och vaccination. Vissa mutationer, såsom den som resulterar i ändringen av aminosyra 501 i S från asparagin till tyrosin (N501Y-mutationen), förekommer i flera varianter av särskild betydelse, inklusive alfavarianten (B.1.1.7) som först upptäcktes i Storbritannien, betavarianten (B.1.351), först upptäckt i Sydafrika och gammavarianten (P1), först upptäckt i Brasilien. Denna mutation stärker interaktionen mellan S-proteinet och ACE2 [11] medan E484K-mutationen i RBD försvagar de neutraliserande antikropparnas aktivitet [12]. För närvarande

är deltavarianten och dess subvarianter de varianter som har snabbast spridning i många länder. Deltavarianten (B.1.617) har en unik mutation utanför RBD (P681R). Den optimerar sekvensen vid klyvningsstället i S för proteaset furin, ett cellulärt enzym som spjälkar proteinet i sina S1- och S2-subenheter [13, 14].

Nyligen genomförda studier pekar på att, förutom mutationer i S-proteinet, kan SARS-CoV-2-virusets funktionsduglighet även ökas genom mutationer i andra virusproteiner. Ett exempel är ORF9b, som visade sig undertrycka produktion av interferon i de infekterade cellerna [15].

För närvarande lagras SARS-CoV-2-sekvenser från hela världen i offentliga databaser, främst vid GISAID.org (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*), som ursprungligen skapades för att underlätta delningen av influensavirussekvenser, men som nu även innefattar alla SARS-CoV-2-sekvenser. Från denna databas kan forskare och organisationer från hela världen analysera data och tillgängliggöra rapporter som beskriver hur viruset utvecklas. Uppdaterade översikter över SARS-CoV-2-virusets mutationer, härstamningar och varianter finns i databaser^a. Risker som förknippas med spridning av SARS-CoV-2-varianter sammanfattas i nya rapporter^b.

C. SARS-COV2 – INFEKTIONSCYKELN

Cell- och vävnadstropism

Liksom andra vanliga förkylningsvirus infekterar SARS-CoV-2 initialt epitelet i de övre luftvägarna och ger upphov till förkylningssymptom. Vid 5–10 procent av fallen färdas dock infektionen nedåt i luftvägarna till lungorna (bronkioler och alveoler) och förorsakar allvarlig lunginflammation som kan leda till döden. Obduktioner har visat att i de svåra fallen återfinns virus i flera olika organ, däribland njurar, hjärta, hjärna och blod [16]. De infekterade cellerna innefattar olika slags epitelceller och en rad olika infiltrerande immunceller.

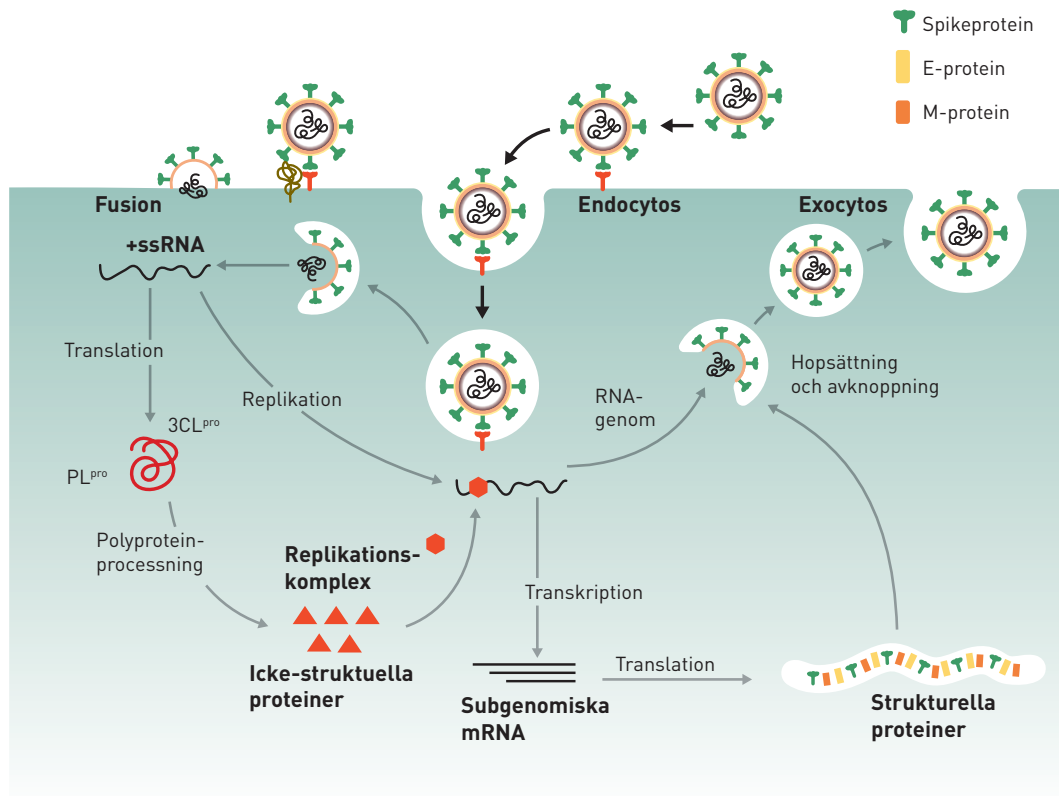
Bindning och penetration

På cellnivå startar infektionen med att viruspartiklar binder till ytan av en värdcell varefter nukleokapsiden som innehåller RNA-genomet deponeras in i cellens cytosol. I en process som förlöper i ett flertal steg, drar viruset sedan nytta av värdcellens förråd av prekursorer och syntesmaskineri för att producera olika virusproteiner, virala RNA-molekyler samt lipider för membranförpackningen. Cellen förvandlas till en 'virusfabrik' som efter några timmar börjar producera nya viruspartiklar av vilka tusentals sedan frigörs utanför cellen. Huvuddragen i denna stegvisa process är gemensamma för alla coronavirus (Figur 3). Några av stegen kan fungera som mål för läkemedel och som utgångspunkt för nya behandlingsstrategier (SE KAPITEL 11). Här ska vi fokusera på de steg som fortfarande är dåligt karakteriserade och kräver ytterligare analys.

SARS-CoV-2 använder det cellulära glykoproteinet angiotensin-konvertas 2 (ACE2) som sin huvudsakliga cellytereceptor (Figur 3). På molekylnivå sker bindning till ACE2 via ytor som bildas av RBD-domänerna i S-proteinet. Förutom ACE2 har andra proteiner och kolhydrater hos värdcellen identifierats som möjliga alternativa receptorer eller samreceptorer, men deras exakta roller undersöks fortfarande [17–21].

^a <https://cov-lineages.org> och <https://nextstrain.org/sars-cov-2/>

^b www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-risk-related-to-spread-of-new-SARS-CoV-2-variants-EU-EEA-first-update.pdf och https://www.cogconsortium.uk/wp-content/uploads/2021/01/Report-2-COG-UK_SARS-CoV-2-Mutations.pdf



Figur 3. Infektionscykeln för SARS-CoV-2.

Efter bindningen har två möjliga inträngningsvägar beskrivits. I det första fallet tränger viruset in i värdcellen direkt genom cellmembranet (Figur 3). Efter att viruset bundit till receptorn genomgår S-proteinet en ytterligare klyvning av ett av värdcellens membranproteaser (exempelvis ett enzym som heter TMPRSS2). Klyvningen leder till att det ACE2-associerade fragmentet, kallat S1, avlägsnas från S-proteinet. Det återstående fragmentet, S2, genomgår därefter stora konformationsförändringar, binder till värdcellens lipidmembran och utlöser en fusion (sammansmältning) mellan virushöljet och cellmembranet. En konsekvens av fusionen är att nukleokapsiden nu hamnar inne i den infekterade cellens cytosol. Vår nuvarande förståelse för denna inträngningsprocess har fångats i en detaljerad animering av Janet Iwasa vid University of Utah^c.

Den andra inträdsvägen sker också genom aktivering av S-proteinets membranfusionsmekanism på ett liknande sätt, men fusionen sker inte på cellytan. Virusets bindning till receptorerna utlöser i detta fall först upptagning av hela viruspartikeln tillsammans med ACE2 in i cellen. Viruset blir innesluten i en membranvakuol (en endosom) som bildats genom avknoppning från cellens plasmamembran. Fusionen sker mellan virushöljet och det membran som utgör endosomens avgränsning mot cytosolen. I figur 3 visas båda inträdsvägarna schematiskt; virushöljet är ritat i gult medan cellens membran är i blått.

Det finns fortfarande många obesvarade frågor rörande virusets bindning, inträde och penetration i värdcellen:

- 1) Var i cellen sker den proteolytiska aktiveringen av S och var sker penetrationen via membranfusion? Är endocytos av viruspartikeln nödvändig för infektion, eller kan viruset framgångsrikt penetrera direkt genom plasmamembranet? Har de båda inträdessätten olika följder för virusets replikering och patogenes?

^c<https://animationlab.utah.edu/cova>

- 2) Vilken roll har de andra strukturella proteinerna i viruspartikeln i infektionsprocessen? Har jonflödena genom de olika membranerna någon betydelse?
- 3) Vilken roll har andra ytmolekyler än ACE2 hos värdcellen? Neuropilin 1, transferrinreceptorn, proteoglykaner, basigin, tetraspanniner och sialinsyrarester har visats interagera med S-proteinet [22]. Är deras roll begränsad till vissa värdcellstyper?
- 4) Vad är den molekylära grunden för att SARS-CoV-2, i motsats till SARS-CoV och MERS-CoV, kan infektera övre luftvägarna och orsaka lindriga eller måttliga förkylningssymptom? Vad gör SARS-CoV-2 så överföringseffektivt?
- 5) Skiljer sig inträdesmekanismen och receptoranvändningen mellan olika celltyper?

Transkription och replikering

Efter att virusets nukleokapsid trängt in i cellen måste genomet frigöras och presenteras för värdcellens proteinsyntesmaskineri. Som resultat uppstår stora polyproteiner som omedelbart klyvs till ett antal mindre enheter (*Figur 2 och 3*). Klyvningen åstadkoms av två virala proteaser som finns med i det nysyntetiserade polyproteinet: det papainliknande proteaset PL^{pro} och det stora proteaset 3CL^{pro}, som båda är avgörande för viruscykeln. Klyvningsprodukterna bildar tillsammans ett stort enzymkomplex vars uppgift är att utgående från det ursprungliga virusgenomet syntetisera subgenomiska mRNA-molekyler som kodar för virusets strukturella proteiner och hjälpproteiner samt replikeringskompetenta virala fullängds-RNA-molekyler som packas in i nya viruspartiklar. RNA-syntesen sker i komplicerade membranbundna strukturer som uppstår i den infekterade cellens inre.

Även om de allmänna principerna för replikeringsprocessen har klargjorts, återstår flera obesvarade frågor:

- 1) Vilken form har den virala nukleokapsiden när den frisätts i cytosolen? Hur sker "avklädningen" för att göra virusets RNA tillgängligt för translation av cellulära ribosomer?
- 2) Hur utför de två virusproteaserna sitt uppdrag med att klyva polyproteinerna efter syntesen?
- 3) Vad har RNA-polymeraskomplexet för struktur, och hur fungerar det?
- 4) Hur ombildar viruset de intracellulära membranerna, och hur skapas virala replikeringscentra?
- 5) Hur fungerar virusfabrikerna i RNA- och proteinsyntesen?
- 6) Vilka mekanismer använder viruset för att hämma cellens immunsvär?

Hopsättning och utträde

Virusets olika molekylära komponenter syntetiseras och modifieras på olika platser och i olika avdelningar i cellen. För att en viruspartikel ska bildas måste de alltså sammanföras och sättas ihop. Detta äger rum i en membranavdelning som kallas ERGIC (*Endoplasmic Reticulum-Golgi-Intermediate Compartment*) (*Figur 3*). Efteråt måste den nybildade partikeln frigöras från cellen. De sista stadierna av coronavirusets infektionscykel är dåligt kartlagda. Några återstående frågor är:

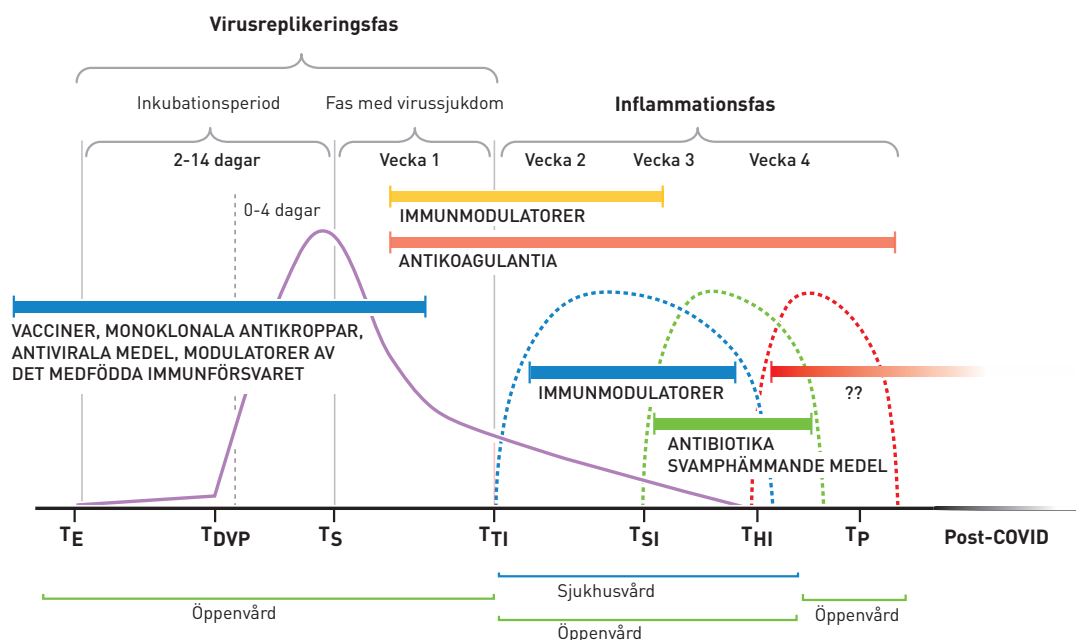
- 1) Hur sätts viruspartiklarna ihop?
- 2) Hur bildas virushöljet under avknoppningsprocessen?
- 3) Var och hur sätts nukleokapsiderna ihop? Hur dirigeras och flyttas de till platsen för avknoppning i ERGIC?
- 4) Vilka förändringar sker när partiklarna mognar efter avknoppningen?
- 5) Genom vilka vägar och mekanismer transporteras viruspartiklarna genom cytoplasman och ut ur cellen?

Detaljerad kunskap om dessa processer kommer att utgöra grunden för ny diagnostik och möjliggöra utveckling av nya vacciner och läkemedel. För att ligga steget före i fråga om patogener som SARS-CoV-2, måste vi fortsätta att utöka kunskapsbasen med hjälp av all tillgänglig teknik.

D. SARS-COV-2 – SJUKDOMSMEKANISMER

Värdet av att i detalj studera strukturen och funktionen hos virusprodukterna, liksom även cell- och molekylärbiologin i de processer som deltar i virusets livscykel kan inte nog betonas. Detaljerad mekanistisk information från grundforskning utgör grunden för att förstå patogenes och sjukdomsprogression samt immunsvaren mot SARS-CoV-2.

Epidemiologiska data tyder på att majoriteten av SARS-CoV-2-infektionerna är asymptomatiska eller milda. Men eftersom produktionen av smittsamt virus föregår symptomdebuten är överföring från asymptomatiska bärare ett stort problem. Hos vissa individer utvecklas infektionen till en sjukdom som kan delas upp i två huvudfaser [23] (Figur 4).



Figur 4. De huvudsakliga faserna av covid-19. Inkubationsperioden, som startar vid Exponeringstidpunkten (T_E), fas med Detekterbar Virusproduktion (T_{DVP}), Symptomatisk fas (T_S), Tidig Inflamatorisk fas (T_{TI}), Sekundär Inflamatorisk fas (T_{SI}), HyperInflamatorisk fas (T_{HI}) samt en Postakut fas (T_P) som kan leda till kroniskt covid-19-syndrom (post-COVID). (Modifierat från [23])

Den initiala *virusproduktionsfasen* innefattar främst produktion av viruset i de övre luftvägarna. Hos patienter där sjukdomen går vidare till svårare former sker ytterligare virusproduktion i lungorna. Denna fas börjar med en asymptomatisk inkubationsfas av varierande längd som kan utvecklas till en symptomatisk fas. Symptomatiska patienter har vanligen feber och en ickeproduktiv hosta som kan leda till blodiga upphostningar och andfåddhet. Andra vanliga symptom är muskelsmär, trötthet, halsont, illamående, kräkningar, diarré, konjunktivit och huvudvärk. Rapporter från blodstudier nämner brist på lymfocyter och granulocyter, samt förhöjda halter av leverenzymmer, C-reaktivt protein och ferritin.

Hos vissa patienter, vanligtvis äldre män med en eller flera tidigare sjukdomsdiagnoser, startar en inflammatorisk fas under den andra veckan efter infektionens start. Även om virusets produktion och överföring reduceras under denna fas, resulterar obalansen i inflammationsprocessen i lungorna och andra organ i en rad olika allvarliga symptom som kan leda till döden. Obduktioner har påvisat bildandet av ett omfattande hyalint membran i lungorna, och en metaanalys visade en flerfaldig ökning av lungsvikten hos covid-19-patienter jämfört med kontroller, vilket överensstämmer med bildandet av hyaluronsyrabaserade vattengeler som ofta förekommer vid så kallad chocklunga (*Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS*). Covid-19 påverkar också tarm, lever, njurar, hjärta, hjärna och ögon. Nästan en femtedel av sjukhuspatienterna drabbas av hjärtskada, ofta utan tidigare hjärt-kärlproblem. Akut myokardit och arytmier kan vara en direkt följd av virusinfektionen, vilket överensstämmer med högt uttryck av SARS-CoV-2-receptorn ACE2 i hjärtvävnad. Tidigare rapporter har angivit hög förekomst av yrsel, huvudvärk samt försämrat lukt- och smaksinne. MR-undersökningar av covid-19-positiva patienter med symptom på hjärninflammation visade förtjockning av tunna hjärnhinnor samt bilateralt minskat blodflöde i främre delen av hjärnan, vilket överensstämmer med ökat vaskulärt läckage.

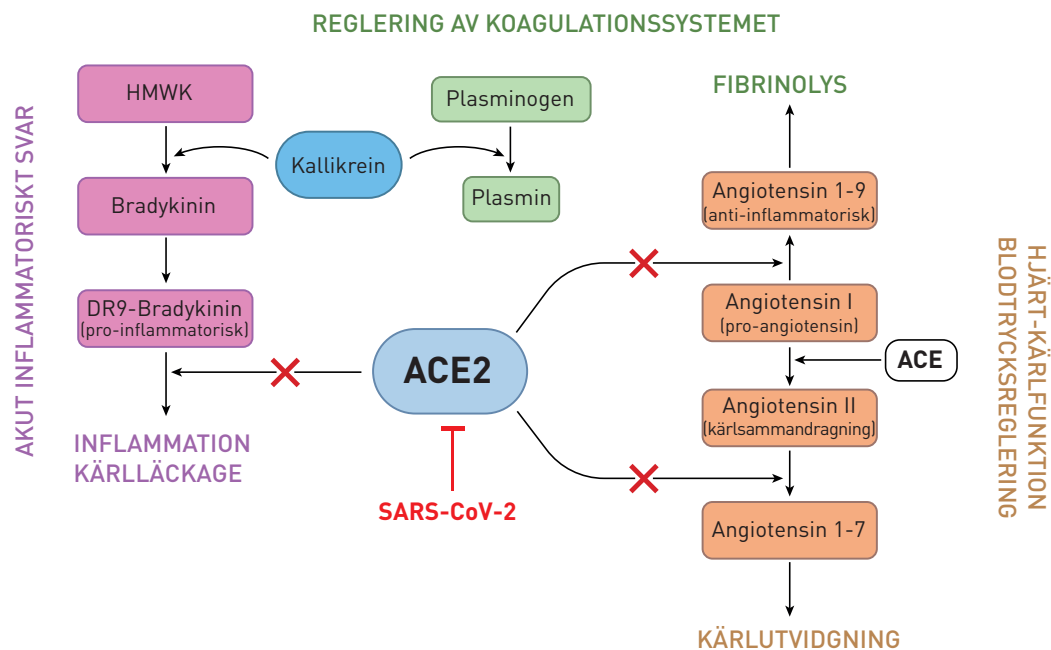
En andel (30–50 procent) av covid-19-patienterna upplever mag-tarmsymptom och skador på njurarna, särskilt i proximala tubuli, vilket kan bero på direkt infektion på grund av högt uttryck av ACE2 i dessa vävnader. Covid-19-patienter har också ofta hudutslag och så kallad "covid-tå", som verkar ha sitt ursprung i blodkärllsskada. En covid-19-associerad koagulationsrubbning kan leda till en fulminant aktivering av blodlevring. Venös blodpropp (tromboembolism, VTE), en av de främsta orsakerna till allvarliga komplikationer hos covid-19-patienter, diagnostiserades hos 20 procent av de patienter som skrevs in för IVA-vård, och den kumulativa incidensen ökade gradvis till 42 procent när patienterna förblev i allvarliga tillstånd. Att utveckla VTE under svår covid-19 ökar risken för död med 140 procent. Brist på blodplättar, förhöjd D-dimer, en nedbrytningsprodukt av fibrin, förlängd protrombintid och disseminerad intravasal koagulation (DIC) har identifierats som viktiga prediktiva markörer för allvarlig covid-19.

Även om den molekylära mekanismen som ligger bakom denna komplexa kliniska bild fortfarande i stort sett är okänd, tyder allt fler tecken på tre viktiga virusdrivna händelser som primära orsaker till sjukdomens svårighetsgrad, vilka beskrivs nedan:

- nedreglering av kinin-kallikrein-, renin-angiotensin- och koaglationssystemen
- hämning av IFN-svaren
- aktivering av det inflammatoriska svaret och cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Nedreglering av kinin-kallikrein-, renin-angiotensin- och koagulationssystemen

SARS-CoV-2 använder det membranbundna angiotensinkonvertaset ACE2 som sin primära receptor. Bindning av spikeproteinet hos SARS-CoV-2 till den enzymatiska domänen av ACE2 resulterar i endocytos med påföljande minskning av mängden membranbundet ACE2. Fysiologiskt är ACE2 involverat i styrningen av tre oberoende men mycket integrerade system, nämligen kinin-kallikreinsystemet, renin-angiotensinsystemet och koagulationssystemet [24–26] (Figur 5).



Figur 5. SARS-CoV-2-virusets nedreglering av kinin-kallikrein-, renin-angiotensin- och koagulationssystemen.

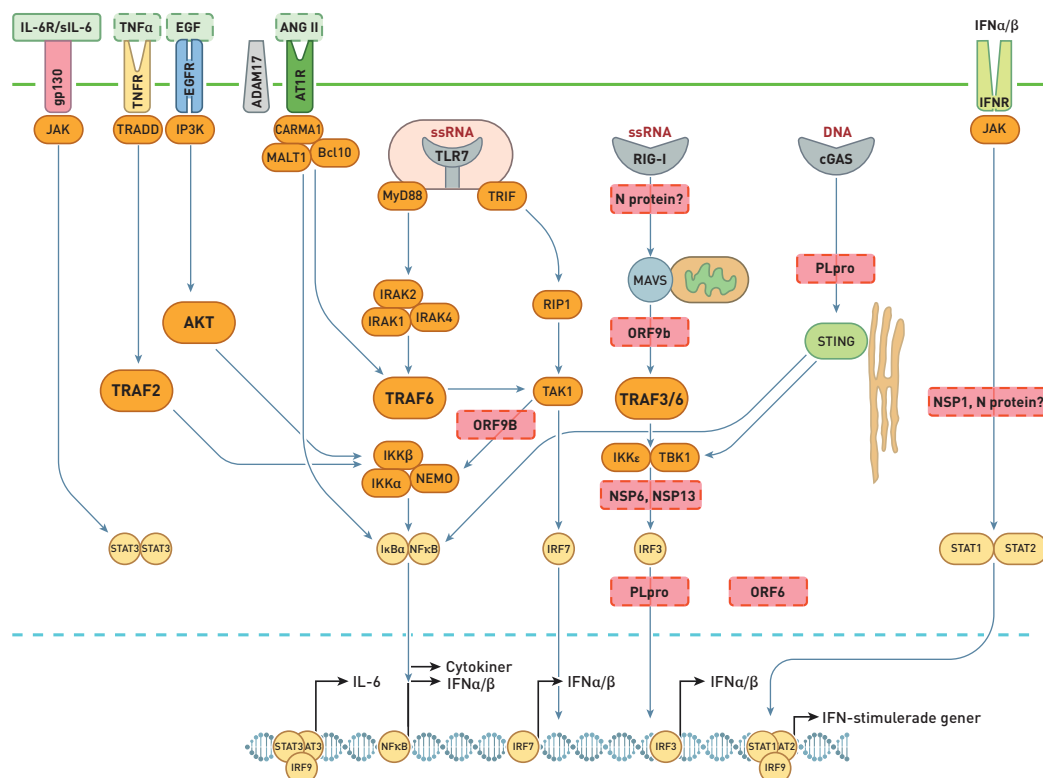
Den primära funktionen för ACE2 är att motverka aktiviteten hos enzymet angiotensinkonvertas (ACE). ACE klyver angiotensin I (Ang I, produceras genom att renin klyver angiotensinogen) till Ang II som har kraftig kärksammandragande aktivitet, medan ACE2 klyver Ang II till Ang 1–7 som har kärlvidgande effekt. Dessutom klyver ACE2 Ang I till Ang 1–9, som motverkar funktionen hos Ang II och har kraftig antiinflammatorisk och antikoagulerande effekt.

ACE2 är också involverat i nedbrytningen av DR9-bradykinin, som främjar inflammation och bronksammandragning, ökar kärlpermeabilitet och reglerar smärta; apelin som sänker blodtrycket, främjar blodkärlsbildning och är involverat i hjärtats utveckling samt insulinsvaret; neurotensin, som reglerar dopaminvägen; dynorfin A, en opioidreceptor samt ghrelin, ett mag-tarmproducerat hormon som reglerar födointag, belöningsbeteende, minne, dygnsrytm, smakupplevelse och glukosmetabolism. Minskningen av ACE2 som induceras av infektion främjar ackumulering av DR9-bradykinin med kärlläckage, svullnad och inflammation som följd. Ökad alveolär produktion av hyaluronsyra, som kan absorbera mer än 1 000 gånger sin egen vikt i vatten,

resulterar i bildandet av en gel som blockerar syreupptagningen och utlöser chocklunga hos svårt sjuka covid-19-patienter. Dessutom kommer den virusinducerade minskningen av ACE2 sannolikt att försämra produktion av Ang 1–7 och Ang 1–9 som motverkar de vasokonstriktiva, proinflammatoriska och prokoagulerande effekterna hos ACE-inducerad Ang II. Därför kan minskningen av dessa substanser i covid-19-infekterade vävnader vara den främsta orsaken till den mikrocirkulatoriska störningen med endotelskador, kraftig inflammation och koagulationsrubbning som kännetecknar de allvarligare kliniska manifestationerna av covid-19-infektion.

Hämning av IFN-svaret

Ett vanligt kännetecken för infektion med de tre högpatogeta humana coronavirusen är att det bildas mycket lite typ I-interferon (IFN), om ens något. Undersökning av musmodeller av SARS-CoV- och MERS-CoV-infektion tyder på att den försämrade IFN-produktionen orsakar inflöde av monocyter och makrofager och ökad produktion av proinflammatoriska cytokiner i lungan, vilket främjar kärlläckage och försämring av immunsvaret [27]. En liknande fynd har gjorts hos SARS-CoV-2-infekterade patienter. Flera coronavirusproteiner har visat sig reglera IFN-svaret [28] (Figur 6), men deras cellulära mål och verkningsmekanism är fortfarande till stora delar okända.



Figur 6. SARS-CoV-2-virusets hämning av IFN-svaret och aktivering av proinflammatoriska cytokiner.

Bland de *ickestrukturella proteinerna* har Nsp1 visat sig interagera med 40S-subenheten av ribosomen, vilket leder till avbrott i nybildning av värdproteiner, inklusive IFN-I och ISG, och hämmar också IFN-signalerings genom att blockera STAT1- och STAT2-fosforyleringen [29]. Nsp3/PL^{pro} är ett proteasom som klyver det virala polyproteinet och har de-ubikvitinas- och de-ISGylas-aktivitet [30]. Hämmningen av typ I-IFN som orsakas av SARS-CoV PL^{pro} har visat sig korrelera med försämrade fosforylering och nukleär transport av IRF3, vilket tyder på att signaleringen via nukleinsyrasensorerna RIG-I och MDC5 kan vara påverkad. Dessutom interagerar PL^{pro} med STING-TRAF3-TBK1-komplexet via bindning till transmembrandomänen STING, vilket orsakar avbrott i komplexet och förknippas med minskad ubikvitinering av RIG-I, TRAF-3, STING, TBK1 och IRF3. En färsk studie som jämför PL^{pro} hos SARS-CoV och SARS-CoV-2 tyder på att deras olika aktivitet mot Lys48-kopplad poly-Ub och ISG15 motsvarar hämmningen av NF-κB-signalerings mot IFN, där den dominerande de-ISGylas-aktiviteten hos SARS-CoV-2 PL^{pro} associeras med en större minskning av fosforylerad IRF3 och kraftigare hämning av IFN-svaret [31]. Dessutom hade SARS-CoV-2 Nsp3 förmåga att klyva IRF3 direkt, vilket resulterade i minskad IRF3-aktivering och IFN-produktion. Nsp6 hämmar aktiveringen av IRF3 via interaktion med TBK1, och kan även reducera fosforyleringen av STAT1 och STAT2 [32]. Nsp13-helikaset hämmar IFN-produktionen via bindning till TBK1, vilket leder till minskad fosforylering, och hämmar STAT1- och STAT2-aktiveringen vilket leder till att STAT1 hålls kvar i cytoplasman [33]. Nsp7, Nsp12, Nsp14 och Nsp15 visade sig också hämma IFN-svaret, men deras verkningsmekanismer är fortfarande okända.

Flera av coronavirusens *strukturella proteiner* och *hjälpprotein* har också visat sig hämma IFN-produktion och IFN-signalerings via flera mekanismer. N-proteinet motverkar IFN-produktionen genom att undertrycka den TRIM25-medierade RIG-I-aktiveringen [34], och M-proteinet kan interagera direkt med RIG-I, TBK1, IKKε och TRAF3 för att förhindra bildandet av TBK1-IKKε-komplexet. M-proteinet hos SARS-CoV-2 befanns blockera fosforyleringen av STAT1, vilket leder till minskat ISG-uttryck [35]. ORF6 kapar det nukleära importinet karyoferin-α2 (KPNA2) för att blockera transport av IRF3 och ISGF3 till cellkärnan, vilket leder till att IFN och ISG-genuttrycket tystas [36]. ORF3b kan hämma IFN-produktionen via sin C-terminal [37]. Både ORF7a och ORF7b har en starkt blockerande effekt på IFN-produktionen genom att hämma STAT1- och STAT2-fosforyleringen [38], medan ORF9b, en alternativ ORF i N-proteinet, rekryteras till MAVS genom interaktion med TOM70 [39], vilket hämmar TOM70-medierad IFN-produktion.

Aktivering av det inflammatoriska svaret och cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

Växande evidens tyder på att svårighetsgraden av covid-19 är förknippad med ökad halt av inflammationsmedlare i blodet. Några exempel är cytokiner och kemokiner som interleukin (IL)-2, IL-7, IL-10, tumörnekrosfaktor (TNF), granulocyt-kolonistimulerande faktor (G-CSF), monocytt-kemoattraherande protein-1 (MCP1, även kallat CCL2), makrofag inflammatoriskt protein 1 alfa (MIP1α, även kallat CCL3), CXC-kemokinligand 10 (CXCL10), C-reaktivt protein, ferritin och D-dimerer. Blodhalten av IL-6 verkar vara särskilt viktig, vilket tyder på att dödlig covid-19 kan karakteriseras som ett cytokinfrisättningssyndrom (CRS) [40].

Mekanismen för utlösning av CRS är delvis känd (Figur 6). Nedregleringen av ACE2 som induceras av viruset orsakar ackumulering av Ang II, som fungerar som en proinflammatorisk cytokin via bindning till Ang II typ 1-receptorn (AT1R). Bindningen

utlöser hopsättning av CMB-signalosomen som aktiverar I κ B-kinaskomplexet. Fosforylering av I κ B (NF- κ B hämmare) främjar dess nedbrytning, vilket möjliggör transport av NF- κ B till cellkärnan. Transkriptionsfaktorn NF- κ B reglerar uttrycket av inflammatoriska cytokiner såsom IL-6, monocytt-kemoattraherande protein 1, AT1-receptorn och trombocyttrelaterad tillväxtfaktor beta (PDGF-B). Aktiveringen av NF- κ B i bronkiala epitelceller och vaskulära endotelceller leder till rekrytering av inflammatoriska celler och förstärkt cytokin-/kemokin- och PDGF-B-uttryck. Denna sekvens av händelser leder till cytokinstorm samt den massiva inflammation i lungan och de systemiska kärlsystemen som vanligen ses vid svåra covid-19-fall.

Ang II-AT1R-signaleringsaxeln aktiverar också proteaset ADAM-metallopeptidasdomän 17 (ADAM17), som i sin tur bryter ner membranformerna av medlemmar i gruppen epidermala tillväxtfaktorer (EGF, epiregulin, amfipregulin, transformerande tillväxtfaktor-alfa med flera) och TNF- α , som alla stimulerar NF- κ B aktivering [41]. ADAM17 och ADAM10 klyver membranbundet IL-6R α till den lösliga formen (sIL-6R α). IL-6-/sIL-6R α -komplexet omvandlar intracellulär signalering via bindning till gp130, vilket möjliggör aktivering av Januskinas-(JAK)/STAT3-signalering i icke-immunceller, inklusive endotelceller, epitelceller och fibroblaster som saknar IL-6R. Därmed kan Ang II-AT1R-signaleringen skapa en positiv feedbackslinga för NF- κ B-signaleringen som inducerar en massiv och ihållande produktion av generna som NF- κ B reglerar, däribland IL-6, kemokiner och tillväxtfaktorer [42].

Den snabbt växande informationen om virusprodukternas funktion beskriver ett komplext scenario där virusets förmåga att störa flera cellulära funktioner och signalvägar orsakar en dramatisk omdaning av de infekterade cellerna och den infekterade organismen. Många frågor måste belysas för att vi ska uppnå en bättre förståelse av mekanismerna för virusets patogenes samt identifiera lämpliga mål för behandling. I synnerhet kan en djupare kunskap om de molekylära interaktioner som möjliggör SARS-CoV-2-infektion lägga grunden för utveckling av terapier riktade mot viktiga gränssnitt mellan virus och värd som har mindre tendens till mutationsresistens och som skulle kunna medföra hållbara och bredverkande behandlingsmetoder.

Några återstående frågor är:

- 1) Hur orsakar viruset de patologiska förändringar som ses i olika drabbade vävnader och organ, inklusive lunga, endotel, hjärta, njurar, hjärna med mera?
- 2) Vilka signalvägar påverkas av viruset i olika typer av infekterade celler? Vilka är de kritiska virus-värd-interaktionerna som är involverade i dessa effekter?
- 3) Hur styr viruset interferonsvaret och andra aspekter av den medfödda immuniteten? Många möjliga virala regulatorer har identifierats i experimentella miljöer, hur kan denna kunskap överföras till kliniken?
- 4) Vilken tidig virologisk och klinisk parameter kan vara prediktiv för sjukdomsförloppet?
- 5) Varför är män särskilt benägna att utveckla svår sjukdom?
- 6) Hur påverkas covid-19-förloppet av befintliga sjukdomstillstånd?

REFERENSER

1. de Groot RJ, Baker SC, Baric R, Enjuanes L, Gorbalenya AE, Holmes KV, et al. *Family Coronaviridae*. In: King AMQ, Adamas MJ, Carsten EB, Lefkowitz EJ, editors. *Virus taxonomy*: Elsevier; 2012. p. 806-28.
2. Vijgen L, Keyaerts E, Moes E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. *Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event*. J Virol. 2005;79(3):1595-604. 10.1128/JVI.79.3.1595-1604.2005
3. Zhang YZ, Holmes EC. *A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2*. Cell. 2020;181(2):223-7. 10.1016/j.cell.2020.03.035
4. Chen L, Liu B, Yang J, Jin Q. *DBatVir: the database of bat-associated viruses*. Database (Oxford). 2014;2014:bau021. 10.1093/database/bau021
5. Turlewicz-Podbielska H, Pomorska-Mol M. *Porcine Coronaviruses: Overview of the State of the Art*. Virol Sin. 2021. 10.1007/s12250-021-00364-0
6. Clayton BA. *Nipah virus: transmission of a zoonotic paramyxovirus*. Curr Opin Virol. 2017;22:97-104. 10.1016/j.coviro.2016.12.003
7. Louz D, Bergmans HE, Loos BP, Hoeben RC. *Cross-species transfer of viruses: implications for the use of viral vectors in biomedical research, gene therapy and as live-virus vaccines*. J Gene Med. 2005;7(10):1263-74. 10.1002/jgm.794
8. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. *A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing*. Nature. 2020;583(7816):459-68. 10.1038/s41586-020-2286-9
9. Zhao Z, Li H, Wu X, Zhong Y, Zhang K, Zhang YP, et al. *Moderate mutation rate in the SARS coronavirus genome and its implications*. BMC Evol Biol. 2004;4:21. 10.1186/1471-2148-4-21
10. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. *Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor*. Nature. 2020;581(7807):215-20. 10.1038/s41586-020-2180-5
11. Starr TN, Greaney AJ, Hilton SK, Ellis D, Crawford KHD, Dingens AS, et al. *Deep Mutational Scanning of SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Reveals Constraints on Folding and ACE2 Binding*. Cell. 2020;182(5):1295-310 e20. 10.1016/j.cell.2020.08.012
12. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KHD, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. *Comprehensive mapping of mutations in the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human plasma antibodies*. Cell Host Microbe. 2021;29(3):463-76 e6. 10.1016/j.chom.2021.02.003
13. Peacock TP, Goldhill DH, Zhou J, Baillon L, Frise R, Swann OC, et al. *The furin cleavage site in the SARS-CoV-2 spike protein is required for transmission in ferrets*. Nat Microbiol. 2021;6(7):899-909. 10.1038/s41564-021-00908-w
14. Nagy A, Basiouni S, Parvin R, Hafez HM, Shehata AA. *Evolutionary insights into the furin cleavage sites of SARS-CoV-2 variants from humans and animals*. Arch Virol. 2021;166(9):2541-9. 10.1007/s00705-021-05166-z
15. Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl AK, Zuliani-Alvarez L, Polacco B, Pelin A, et al. *Evolution of enhanced innate immune evasion by the SARS-CoV-2 B.1.1.7 UK variant*. bioRxiv. 2021. 10.1101/2021.06.06.446826
16. Puelles VG, Lutgehetmann M, Lindenmeyer MT, Sperhake JP, Wong MN, Allweiss L, et al. *Multifocal and Renal Tropism of SARS-CoV-2*. N Engl J Med. 2020;383(6):590-2. 10.1056/NEJMc2011400

17. Chekol Abebe E, Mengie Ayele T, Tilahun Muche Z, Asmamaw Dejenie T. *Neuropilin 1: A Novel Entry Factor for SARS-CoV-2 Infection and a Potential Therapeutic Target*. *Biologics*. 2021;15:143-52. 10.2147/BTT.S307352
18. Cameron K, Rozano L, Falasca M, Mancera RL. *Does the SARS-CoV-2 Spike Protein Receptor Binding Domain Interact Effectively with the DPP4 (CD26) Receptor? A Molecular Docking Study*. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13). 10.3390/ijms22137001
19. Yan L, Song Y, Xia K, He P, Zhang F, Chen S, et al. *Heparan sulfates from bat and human lung and their binding to the spike protein of SARS-CoV-2 virus*. *Carbohydr Polym*. 2021;260:117797. 10.1016/j.carbpol.2021.117797
20. Dai J, Teng X, Jin S, Wu Y. *The Antiviral Roles of Hydrogen Sulfide by Blocking the Interaction between SARS-CoV-2 and Its Potential Cell Surface Receptors*. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:7866992. 10.1155/2021/7866992
21. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, et al. *CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells*. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):283. 10.1038/s41392-020-00426-x
22. Millet JK, Jaimes JA, Whittaker GR. *Molecular diversity of coronavirus host cell entry receptors*. *FEMS Microbiol Rev*. 2021;45(3). 10.1093/femsre/fuaa057
23. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, Kory P, Confalonieri M, Shapiro L, et al. *The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials*. *AIDS Rev*. 2021;23(1):40-7. 10.24875/AIDSRev.200001261
24. Samavati L, Uhal BD. *ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:317. 10.3389/fcimb.2020.00317
25. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. *A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm*. *Elife*. 2020;9. 10.7554/eLife.59177
26. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. *Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19*. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. 10.1038/s41581-020-00357-4
27. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. *Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice*. *Cell Host Microbe*. 2016;19(2):181-93. 10.1016/j.chom.2016.01.007
28. Xia H, Shi PY. *Antagonism of Type I Interferon by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(12):543-8. 10.1089/jir.2020.0214
29. Matsuyama T, Kubli SP, Yoshinaga SK, Pfeffer K, Mak TW. *An aberrant STAT pathway is central to COVID-19*. *Cell Death Differ*. 2020;27(12):3209-25. 10.1038/s41418-020-00633-7
30. Klemm T, Ebert G, Calleja DJ, Allison CC, Richardson LW, Bernardini JP, et al. *Mechanism and inhibition of the papain-like protease, PLpro, of SARS-CoV-2*. *EMBO J*. 2020;39(18):e106275. 10.15252/embj.2020106275
31. Shin D, Mukherjee R, Grew D, Bojkova D, Beek K, Bhattacharya A, et al. *Inhibition of papain-like protease PLpro blocks SARS-CoV-2 spread and promotes anti-viral immunity*. *Research Square*. 2020. 10.21203/rs.3.rs-27134/v1
32. Xia H, Cao Z, Xie X, Zhang X, Chen JY, Wang H, et al. *Evasion of Type I Interferon by SARS-CoV-2*. *Cell Rep*. 2020;33(1):108234. 10.1016/j.celrep.2020.108234
33. Vazquez C, Swanson SE, Negatu SG, Dittmar M, Miller J, Ramage HR, et al. *SARS-CoV-2 viral proteins NSP1 and NSP13 inhibit interferon activation through distinct mechanisms*. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253089. 10.1371/journal.pone.0253089

34. Gori Savellini G, Anichini G, Gandolfo C, Cusi MG. *SARS-CoV-2 N Protein Targets TRIM25-Mediated RIG-I Activation to Suppress Innate Immunity*. *Viruses*. 2021;13(8). 10.3390/v13081439
35. Sui L, Zhao Y, Wang W, Wu P, Wang Z, Yu Y, et al. *SARS-CoV-2 Membrane Protein Inhibits Type I Interferon Production Through Ubiquitin-Mediated Degradation of TBK1*. *Front Immunol*. 2021;12:662989. 10.3389/fimmu.2021.662989
36. Miorin L, Kehrer T, Sanchez-Aparicio MT, Zhang K, Cohen P, Patel RS, et al. *SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(45):28344-54. 10.1073/pnas.2016650117
37. Ramasamy S, Subbian S. *Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis*. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3). 10.1128/CMR.00299-20
38. Yang R, Zhao Q, Rao J, Zeng F, Yuan S, Ji M, et al. *SARS-CoV-2 Accessory Protein ORF7b Mediates Tumor Necrosis Factor-alpha-Induced Apoptosis in Cells*. *Front Microbiol*. 2021;12:654709. 10.3389/fmicb.2021.654709
39. Jiang HW, Zhang HN, Meng QF, Xie J, Li Y, Chen H, et al. *SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70*. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(9):998-1000. 10.1038/s41423-020-0514-8
40. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodriguez L. *SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease*. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62-75. 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001
41. Zipeto D, Palmeira JDF, Arganaraz GA, Arganaraz ER. *ACE2/ADAM17/TMPRSS2 Interplay May Be the Main Risk Factor for COVID-19*. *Front Immunol*. 2020;11:576745. 10.3389/fimmu.2020.576745
42. Gao YM, Xu G, Wang B, Liu BC. *Cytokine storm syndrome in coronavirus disease 2019: A narrative review*. *J Intern Med*. 2021;289(2):147-61. 10.1111/joim.13144

KAPITEL 11

Dagens och morgondagens läkemedel

MARIA MASUCCI, ANDERS HALLBERG och ARI HELENIUS

SAMMANFATTNING

Ett mycket stort antal läkemedel har genomgått kliniska studier under den senaste tvåårsperioden för att utröna deras effekt mot covid-19. Majoriteten av substanserna har ursprungligen utvecklats för användning mot andra sjukdomar. I kapitlet beskrivs några av dessa läkemedel. Vi redogör för substanser som använts inom vården, men som nu när de utvärderats i större studier, visat sig sakna värde. Vi beskriver också ämnen som blivit viktiga tillskott till läkemedelsarsenalen. Flera nya läkemedelskandidater som ännu inte är godkända av myndigheter, men som uppvisat lovande resultat i kliniska studier, tas också upp i kapitlet.

För närvarande är den farmakologiska verktygslådan mot SARS-CoV-2 och andra coronavirus begränsad. Det pågår dock omfattande insatser för att utveckla nya läkemedel och för att identifiera befintliga läkemedel som skulle kunna utnyttjas och/eller modifieras för att användas mot viruset. Insatserna fokuserar inte bara på kemiska substanser med låg molekylvikt (naturprodukter eller kemiskt syntetiserade organiska föreningar), utan även i ökande omfattning på biologiska molekyler (naturliga eller syntetiska polypeptider eller proteiner) som påverkar specifika förlopp i infektionscykeln eller i sjukdomsprocesserna. Dessa inkluderar framför allt monoklonala antikroppar och förändrade versioner av dessa, riktade mot själva viruset (neutraliserande antikroppar). De kan också innebära antikroppar som påverkar den inflammatoriska processen, som är typisk för svår covid-19 (immunmodulatorer). De små-molekyl-läkemedel som nu utvecklas är tänka att kunna sväljas medan de biologiska läkemedlen huvudsakligen injiceras.

Vacciner är kraftfulla förebyggande vapen för att stävja SARS-CoV-2-pandemin. Men det finns ändå goda skäl att fortsätta att utveckla läkemedel. Vi behöver kunna behandla de individer som får infektionen trots att de är vaccinerade och de som av olika skäl inte är vaccinerade. Med tanke på att nya SARS-CoV-2-varianter uppträder och det vaccinationstvivel som finns i befolkningen, är det troligt att SARS-CoV-2 kommer fortsätta att spridas. Covid-19 kan i själva verket förväntas finnas kvar som en endemisk sjukdom under överskådlig framtid, det vill säga viruset kan existera och spridas i en begränsad grupp eller i ett avgränsat geografiskt område. Därför behövs en rad olika alternativa behandlingsformer, såsom läkemedel för att behandla individer som uppvisar allvarliga symtom, och förebyggande behandling för att skydda individer som löper stor risk att utveckla svår sjukdom.

Det kanske viktigaste argumentet för att utveckla nya effektiva virushämmare, är behovet av läkemedel som riktas mot ett brett spektrum av de olika virusen i coronavirusfamiljen. Sådana läkemedel kommer att krävas för att tidigt motverka utbrott som orsakas av nya coronavirus innan vacciner har utvecklats och börjat användas. Bredverkande coronavirushämmare kan alltså visa sig vara outhärliga mot framtida coronavirus, liksom mot virusvarianter där mutationer gjort att viruset lyckas undvika den skyddande effekten av vaccin ("escape mutants"). Att ha tillgång till ett beredskapsförråd med olika antiviralläkemedel ter sig som särskilt angeläget inför kommande pandemier.

BEHANDLINGSSTRATEGIER

Förloppet av covid-19 har fyra huvudsakliga faser som kräver olika behandlingsstrategier:

- a) Stadiet före infektion, när förebyggande åtgärder som vaccination är effektiva.
- b) Den initiala infektionsfasen som inträffar under de första 7–10 dagarna med milda eller måttliga symtom. Antivirala medel kan då användas för att stävja virusförökningen.
- c) Den inflammatoriska fasen under de följande veckorna sammanfaller ofta med svår sjukdom. Här kan läkemedel som påverkar immunsystemet användas, så kallad immunmodulerande behandling.
- d) En ofta långvarig postakut fas då många som återhämtar sig efter sjukdomen upplever ett stort antal olika symtom. En rad olika behandlingar kan krävas under denna period.

VIRALA OCH CELLULÄRA MÅL FÖR LÄKEMEDEL

Läkemedel mot covid-19 är tänkta att påverka olika strukturer i antingen själva viruset (viral mål) eller i de mänskliga cellerna som infekteras av viruset, det vill säga värdcellerna. Virala mål kan vara både de strukturella och de ickestrukturella proteinerna hos ett virus. Bland dem är viruskodade enzymer som krävs för produktion av nya virus förmodligen mest lovande som mål för läkemedel som består av små molekyler. Mål i värdcellen kan förklaras så som att virus för sin förökning är beroende av många funktioner hos värdcellen (som endocytos, proteinsyntes, post-translationell modifiering av virala proteiner). Läkemedel som hämmar någon av dessa cellulära funktioner som är nödvändiga för virus, har sannolikt en antiviral effekt. En stor fördel med att rikta in sig på cellulära faktorer är att viruset inte så enkelt kan bli resistent genom mutationer, eftersom faktorerna styrs av cellens gener. Den stora utmaningen är dock att substanserna påverkar värdens cellulära processer, vilket ökar risken för biverkningar.

TERAPEUTISKA ANGREPPSSÄTT

Nuvarande terapeutiska metoder kan generellt sett delas in i fyra kategorier: 1) antivirala medel som förhindrar att virus förökar sig, 2) antiinflammatoriska medel och immunmodulatorer som hjälper immunsystemet att bekämpa virus eller stoppa farlig överreaktivitet, 3) antikoagulerande läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar, och 4) antibiotika som förhindrar sekundära infektioner.

För att en läkemedelsbehandling ska vara effektiv måste den väljas med omsorg och sättas in vid rätt tidpunkt. Exempelvis är antivirala läkemedel endast verksamma under inkubationsfasen och de tidiga symtomatiska faser när viruset fortfarande förökar sig. Immunmodulatorer och antikoagulantia bör i stället reserveras för de senare inflammatoriska faserna hos de patienter som drabbats av svår sjukdom.

LÄKEMEDELSPRÖVNINGAR

Enligt USA:s myndighet *National Institutes of Health* (NIH) pågår sedan ett och ett halvt år totalt cirka 1 300 kliniska prövningar av läkemedel som riktas mot covid-19. Majoriteten av dessa görs med redan existerande läkemedel, vilka ursprungligen har utvecklats för användning vid andra sjukdomstillstånd ("repurposed drugs"). Nedan beskrivs några läkemedel. De är substanser som uppmärksammas mycket och använts vid covid-19, men som efter att ha utvärderats i större studier, har visat sig sakna eller endast uppvisat mediokra behandlingseffekter. Vi tar också upp sådana substanser som visat sig utgöra viktiga tillskott till läkemedelsarsenalen vid behandling av covid-19.

Godkända läkemedel

I dag finns hittills två godkända läkemedel i EU för behandling av patienter med covid-19: dexametason och remdesivir.

Den antiinflammatoriska kortikosteroiden dexametason har blivit vårdstandard för sjukhuspatienter i den inflammatoriska fasen. Det är emellertid fortfarande i viss mån oklart när behandling med steroider ska påbörjas, liksom om glukokortikosteroider är utbytbara mot varandra och vilka doser som är optimala.

Remdesivir anses vara ett bredverkande antiviralt medel. Men i en stor studie som publicerades nyligen registrerades ingen medicinsk fördel vid behandling med detta läkemedel. Världshälsoorganisationen (WHO) avråder från användning av remdesivir till sjukhusinlagda covid-19-patienter. För närvarande utvärderas flera läkemedelskandidater kliniskt i prövningar där remdesivir ingår som en komponent i olika kombinationer.

Granskningar av monoklonala antikroppar

Ytterligare fyra läkemedel genomgår granskning inom EU: De monoklonala antikropparna regdanvimab, etesevimab och sotrovimab, samt antikroppskombinationen casirivimab/imdevimab. Gener som kodar för dessa antikroppar har isolerats från minnes-B-celler från patienter som har genomgått virusinfektionen och stora mängder antikroppar produceras genom hybridom-tekniken. Antikroppar har i USA godkänts för så kallad passiv immunisering. Om patienter injiceras inom den första symtomveckan kan det leda till att symtomen upphör och sjukhusinläggning undviks.

Granskningar av enzymhämmare

Ett antal enzymhämmare som riktar sig mot olika virala måltavlor studeras för närvarande. Av dessa bedöms polymerashämmaren molnupiravir (ursprungligen utvecklad mot influensa) som ett mycket lovande multispecifikt antiviralt läkemedel, som kan tas som tabletter. Proteashämmarna paxlovid och AT-527 är två andra lovande exempel. WHO avråder dock från behandling med proteashämmaren lopinavir/ritonavir (ursprungligen utvecklad för HIV).

Granskningar av immunmodulerare

Ansökan om att få marknadsföra en immunmodulerande januskinas-hämmare (baricitinib), en interleukin (IL)-1-antagonist (anakinra) och en IL-6 antagonist (tocilizumab), som alla tre tagits fram för andra sjukdomstillstånd har lämnats in till den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA). Dessa har uppvisat god effekt mot covid-19 i kliniska studier. NIH har avrått från att använda andra januskinas-hämmare än baricitinib för behandling av covid-19, förutom i kliniska prövningar.

IL-1-antagonisten kan vara ett gynnsamt antiinflammatoriskt behandlingsalternativ för sjukhuspatienter med måttlig eller allvarlig lunginflammation som utvecklats av covid-19-patienter, speciellt vid tecken på superinflammation. FDA och WHO rekommenderar användning av IL-6-antagonisten till patienter med svåra andningsproblem som inte snabbt svarar på steroidterapi.

En monoklonal antikropp riktad mot cytokinet GM-CSF (lenzilumab) för att behandla cytokinstorm har väckt stor uppmärksamhet som potentiell terapi vid covid-19. Läkemedlet utvärderas för närvarande i kliniska prövningar.

Granskningar av övriga substanser

När det gäller övriga små molekyler med olika verkningsmekanismer har kolkicin, ett välkänt läkemedel som används vid flera inflammatoriska sjukdomar, hittills inte visat sig motverka tillväxten av SARS-CoV-2-viruset på något signifikant sätt.

WHO avråder starkt från användning av malariapreparaten klorokin och hydroxyklorokin för behandling av covid-19. EMA avråder från användning av ivermectin, som används för att behandla parasitangrepp, i samma syfte.

Konvalescentplasma innehåller antikroppar som genererats av immunsystemet hos individer som insjuknat och återhämtat sig från en SARS-CoV-2-infektion. NIH har satt stopp för studier som omfattar behandling av patienter med lindriga symtom. Monoklonala antikroppar från konvalescentdonatorer har dock, som nämns ovan, godkänts för passiv immunisering och används redan i stor utsträckning i USA.

EU-kommissionen har nyligen (november 2021) publicerat en lista på tio läkemedelskandidater som man bedömer särskilt intressanta och angelägna att granska i detalj, och som kommer att bli tillgängliga i Europa efter godkännande av EMA. Dessa läkemedelskandidater kan delas in i tre grupper: 1) Antivirala monoklonala antikroppar, för användning i tidig fas av infektionen (casirivimab/imdevimaby, sotrovimab och tixagevimab/cilgavimab), 2) Antivirala läkemedel i tablettform att ges snarast efter infektionstillfället (molnupiravir, paxlovid och AT-527) och 3) Immunomodulerande läkemedel för behandling av patienter med svår covid-19 (tocilizumab, anakinra, baricitinib och lenzilumab).

Dagens och morgondagens läkemedel

(SE ÄVEN KAPITEL 7)

MARIA MASUCCI, ANDERS HALLBERG och ARI HELENIUS

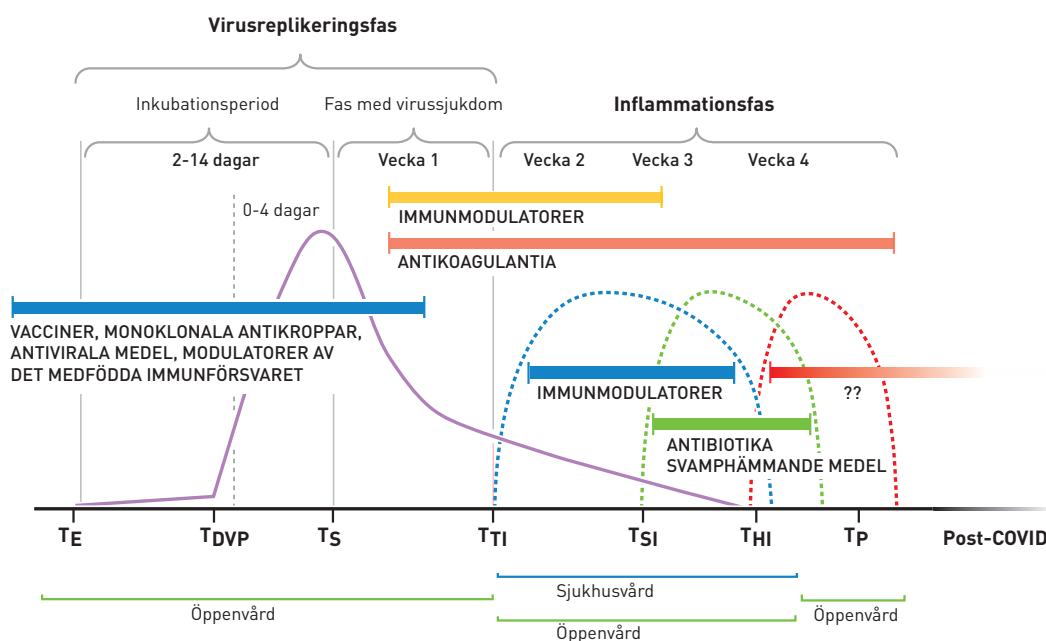
FÖRDJUPNING FÖR MER MEDICINSKT INITIERADE

Ett mycket stort antal läkemedel har genomgått kliniska studier i olika faser för att utröna effekt vid covid-19-infektion. De är antingen små organiska molekyler som oftast ges oralt eller biologiska läkemedel som huvudsakligen injiceras. Majoriteten av dessa substanser har ursprungligen utvecklats för användning vid helt andra indikationer än covid-19 ("repurposed drugs"). I kapitlet beskrivs några av dessa läkemedel, dels substanser som uppmärksammats rikligt och använts vid covid-19-infektion men som nu, när de utvärderats i större studier, visats sakna allt kliniskt värde, dels sådana substanser som visat sig utgöra viktiga tillskott till läkemedelsarsenalen vid behandling av covid-19. Flera nya läkemedelskandidater som ännu inte är godkända av myndigheter men som uppvisat mycket lovande resultat i kliniska studier och kan förväntas få en central roll i framtida terapi beskrivs också i kapitlet. Frekvent använda antikoagulantia och antibiotika behandlas inte.

För närvarande är den farmakologiska verktygslådan mot SARS-CoV-2 och andra coronavirus begränsad. Det pågår dock omfattande insatser för att utveckla nya läkemedel och för att identifiera befintliga läkemedel som skulle kunna utnyttjas och/eller modifieras för användning mot viruset. Insatserna fokuserar inte bara på små kemiska ämnen, utan även i ökande omfattning på biologiska ämnen som monoklonala antikroppar och olika förändrade versioner av dessa, antingen riktade mot själva viruset (neutraliserande antikroppar) eller mot den inflammatoriska processen (immunmodulatorer), som är utmärkande för svår covid-19.

Även om vacciner utgör ett kraftfullt profylaktiskt vapen för att stävja covid-19-pandemin, finns det goda skäl att fortsätta utveckla läkemedel för behandling av alla dem som förvärvar infektionen trots vaccination, eller dem som av olika skäl inte är vaccinerade. Med tanke på nya uppträdande SARS-CoV-2-varianter och det vaccinationstvivel som redan finns i befolkningen är det troligt att SARS-CoV-2 kommer fortsätta att spridas. Covid-19 kan i själva verket förväntas finnas kvar som en endemisk sjukdom under överskådlig framtid. Därför behövs en rad olika terapeutiska alternativ, både för att behandla personer som uppvisar allvarliga symtom, och för att skydda personer som löper stor risk att utveckla svår sjukdom (profylaktisk behandling).

Det kanske viktigaste argumentet för att utveckla virushämmare är behovet av läkemedel med bred specificitet mot de olika medlemmarna i coronavirusfamiljen.



Figur 1. De huvudsakliga faserna av covid-19. Inkubationsperioden, som startar vid Exponeringstidpunkten (T_E), fas med Detekterbar VirusProduktion (T_{DVP}), Symptomatisk fas (T_S), Tidig Inflamatorisk fas (T_{TI}), Sekundär Inflamatorisk fas (T_{SI}), HyperInflamatorisk fas (T_{HI}) samt en Postakut fas (T_P) som kan leda till kroniskt covid-19-syndrom (post-COVID). (Modifierat från [1])

Sådana läkemedel kommer att krävas för att tidigt undertrycka utbrott orsakade av nya coronavirus innan vacciner har utvecklats och kommit till användning. Bredverkande coronavirushämmare kan alltså visa sig vara oundgängliga mot framtida coronavirus och deras så kallade flyktvarianter.

Förloppet av covid-19 (SE KAPITEL 7 OCH 10) har fyra huvudsakliga faser som kräver olika behandlingsstrategier: a) stadiet före infektion då förebyggande åtgärder som vaccination och passiv immunisering med till exempel monoklonala antikroppar är effektiva, b) den initiala infektionsfasen som består av en symtomfri inkubationsperiod på några dagar och en period med mild eller måttliga symptom då antivirala medel och monoklonala antikroppar kommer till användning, c) den inflammatoriska fasen som infaller under de följande veckorna och som ofta sammanfaller med svår sjukdom, då immunmodulerande behandling används samt d) en ofta långvarig postakut fas då många konvalescenter upplever en stort antal olika symptom och då en rad olika behandlingar kan krävas (Figur 1, se också KAPITEL 7).

VIRALA OCH CELLULÄRA MÅL FÖR LÄKEMEDEL

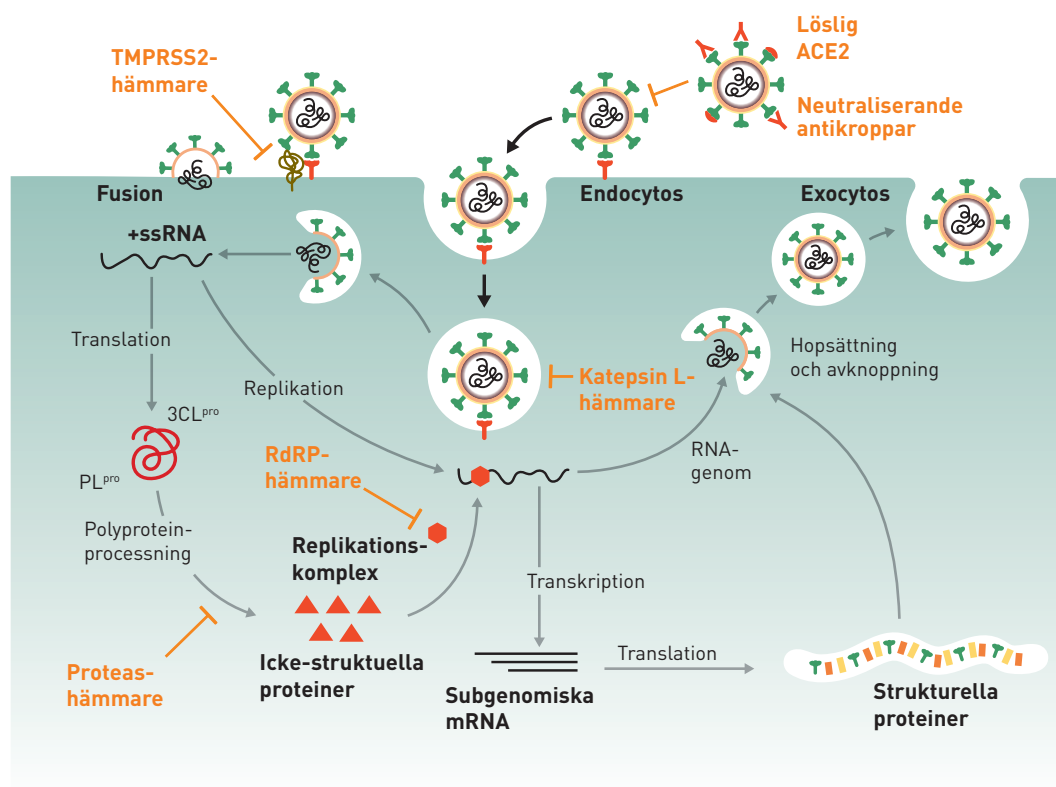
Virala mål – både de strukturella och ickestrukturella proteinerna (SE KAPITEL 10) hos ett virus är potentiella mål för läkemedel. Bland de ickestrukturella proteinerna är de virala enzymerna förmodligen mest lovande som mål för kemiska läkemedel. Hos coronavirus är dessa bland annat det RNA-beroende RNA-polymeraset (RdRp), två proteaser (Mpro och PLP1-2), ett primas (nsp8), ett helikas (nsp13), ett 3',5'-exoribonukleas (nsp14), ett cap-metyltransferas (nsp14), ett endoribonukleas (nsp15) och ett 2-O-metyltransferas (nsp16). Analyser och strukturell information om replikerings-transkriptionskomplexet –

som många av dessa enzymer ingår i – tillkommer i snabb takt [2]. Syntesen av 5'-terminal-cappen sker i fyra steg och omfattar nsp13, nsp10, nsp14, nsp16 samt ett ännu okänt Gp-GTas [3]. De unika egenskaperna hos nsp16 tyder på att det kan fungera som mål för en bredspektrum-coronavirushämmare [4]. Bland de strukturella proteinerna är spikeglykoproteinet (S-proteinet) i virusmembranet ett potentiellt läkemedelsmål. Biologiska substanser som hämmar interaktionen mellan S-proteinets receptorbindningsdomän (RBD) och ACE2-receptorn är under utvärdering, liksom peptider som blockerar proteinets membranfusionsfunktion. Jonkanalproteinerna (viroporiner) inkluderar E-proteinet, ORF3a och ORF8a. De är fortfarande dåligt karakteriserade, men att döma av vilken roll sådana proteiner har hos andra höljeförsedda virus skulle de kunna vara potentiella läkemedelsmål. Slutligen finns en grupp proteiner som kallas hjälpproteiner, varav de flesta stör värdcellens naturliga immunsvaret och därför spelar en roll i patogenesen. ORF6 kapar NUP98 och blockerar den nukleära importen av STAT vilket motverkar interferonsignaleringen [5].

Mål i värdcellen – förutom de virala proteinerna är SARS-CoV-2 beroende av många funktioner hos värdcellen (SE KAPITEL 10). Dessa sträcker sig från endocytos, syntes och post-translationell modifiering av virala proteiner samt reglerande mekanismer. Läkemedel som hämmar någon av de cellulära faktorer som viruset behöver har sannolikt en antiviral effekt. En stor fördel med att rikta in sig på cellulära faktorer är att viruset inte så enkelt kan förvärva resistens genom mutation eftersom dessa faktorer styrs av cellens gener. Den stora utmaningen är dock att substanserna påverkar de cellulära processerna, vilket ökar risken för biverkningar. Systematisk screening har redan använts i celler i vävnadsodlingar för att undersöka vilka värdcellsproteiner som SARS-CoV-2 är beroende av under replikeringen [6, 7]. Över tusen cellulära proteiner som SARS-CoV-2-proteinerna interagerar med har identifierats (interaktom, [8, 9]). Tiden får utvisa om dessa metoder kommer att leda till utveckling av nya läkemedel. Det står dock klart att de öppnar dörren till en mer detaljerad analys av infektionsprocessens cell- och molekylärbiologi. För några av de identifierade faktorerna finns redan hämmare och kliniskt godkända läkemedel.

TERAPEUTISKA ANGREPPSSÄTT

Nuvarande terapeutiska metoder kan generellt sett delas in i fyra kategorier: 1) Antivirala medel som förhindrar att viruset förökar sig, 2) antiinflammatoriska medel och immunmodulatorer som hjälper immunsystemet att bekämpa viruset eller stoppa farlig överreaktivitet, 3) antikoagulerande läkemedel som förhindrar bildningen av blodproppar, och 4) antibiotika som förhindrar sekundära infektioner. För att en läkemedelsbehandling ska vara effektiv måste den väljas med omsorg och sättas in vid rätt tidpunkt. Exempelvis är antivirala läkemedel endast användbara under inkubationsfasen och de symtomatiska faserna då det fortfarande sker aktiv virusreplikering, medan immunmodulatorer och antikoagulantia bör reserveras för de senare inflammatoriska faserna hos patienter med svår sjukdom. Två huvudklasser av läkemedel utvärderas för närvarande: **KEMISKA LÄKEMEDEL** som är naturprodukter eller syntetiserade bioaktiva föreningar, och **BIOLOGISKA LÄKEMEDEL** som är naturliga eller syntetiska polypeptider (aktiva proteiner och antikroppar) och som stör specifika processer i infektionscykeln eller sjukdomsförloppet (Figur 2).



Figur 2. Faser av viruscykeln som antivirala medel kan riktas in på.

KEMISKA LÄKEMEDEL

1. Direktverkande antivirala medel

• RdPR-hämmare

Remdesivir (Veklury) från Gilead Sciences är en skräddarsydd adenosinanalogs prodrug som stör virusreplikeringen och anses vara ett bredverkande antiviralt medel. Läkemedlet utvecklades ursprungligen för behandling av ebolavirus (EBOV), men dessvärre uppfylldes inte de uppsatta målen i en randomiserad klinisk studie som genomfördes under ett ebolautbrott. Remdesivir är inte lämpligt för oral administrering på grund av snabb, i stort sett fullständig, nedbrytning i levern. Koppling av prodrug-delen möjliggör att en monofosfatmolekyl kan föras in i cellen där den transformeras till en bioaktiv trifosfat-ribonukleotidanalog som hämmar det virala polymeraset. Remdesivirs prodrug-del är strukturellt mycket lik prodrug-delen av hepatit C (HCV)-läkemedlet sofosbuvir (Sovaldi). Sofosbuvir, som också har utvecklats av Gilead Sciences, är ett av de mest framgångsrika och sålda läkemedlen i världen och har haft en enorm betydelse för den lyckosamma behandlingen vid HCV-infektion under senare år. Detta läkemedel administreras tillsammans med substanser som hämmar virusets proteas och transkription. Den antivirala cocktailen ger över 95 procent tillfriskningsgrad vid HCV-infektion och leder också till en begränsad resistensutveckling. Liknande läkemedelskombinationer har framgångsrikt använts också vid HIV-1-behandling, vilket tyder på att noggrant utformade kombinationer av antivirala läkemedel som samtidigt blockerar flera viktiga virusfunktioner

kan krävas för att undvika utveckling av läkemedelsresistens vid framtida behandling av covid-19. Det relativt korta sjukdomsförloppet vid covid-19 ger dock förmodligen inte samma risk för utveckling av resistens som vid behandling av livslånga kroniska infektioner som exempelvis HIV-infektion.

Remdesivir är den enda RdRp-hämmaren som i dag används kliniskt mot covid-19 och var det första läkemedel som godkändes mot covid-19 i EU. Flera kliniska studier med remdesivir har rapporterats [10–12]. De visar att remdesivir inte är särskilt effektivt, och inga signifikanta fördelar för covid-19-patienterna har rapporterats, även om sjukhusvistelsen ofta kan förkortas med några dagar. Noterbart är att i en stor nyligen publicerad randomiserad kontrollerad fas III-studie (september 2021) involverande 857 sjukhuspatienter varav 429 administrerades remdesivir samt standardbehandling och 428 patienter bara standardbehandling registrerades ingen klinisk fördel med remdesivir vid behandling när den initierades efter mer än 7 dagars sjukdomsduration [13].

Världshälsoorganisationen (WHO) avråder från användning av remdesivir till sjukhusinlagda covid-19-patienter [14]. För närvarande utvärderas flera läkemedelskandidater kliniskt i prövningar där remdesivir ingår som en komponent i olika kombinationer.

Favipiravir, T-705 (Fujifilm Toyama), med handelsvarunamnet Avigan, är godkänt i vissa länder för behandling av influensa. Det godkändes i Japan 2014. Favipiravir är en prodrug av en purinnukleotid, en pyrazinkarboxamid som omvandlas till motsvarande bioaktiva trifosfat som efterliknar både guanosin och adenosin och som känns igen av virusets RdRp. Data från en fas III-studie som offentliggjordes av Fujifilm visade att tiden för sjukhusvistelse minskade från 14 (placebogruppen) till 12 dagar för patienter som gavs läkemedlet. Den positiva effekten vid svåra fall av sjukdom var låg. Data från favipiravir är inte imponerande [15–17].

Molnupiravir, MK-4482 eller EIDD-2801 (Merck/Ridgeback Bio), utvecklades initialt av forskare vid ett icke vinstdrivande bioteknikföretag som ägs av Emory University. Det är en prodrug till det syntetiska nukleosidderivatet N4-hydroxycytidin. Det verkar genom att introducera kopieringsfel under virusreplikeringen, i motsats till remdesivir som blockerar replikeringen genom hämning av polymeraset. Läkemedlet kan ges oralt, vilket innebär en möjlighet att göra det lättillgängligt för ett stort antal patienter. Molnupiravir var skraddarsytt för användning vid alfavirusinfektion och var redan under preklinisk utveckling mot säsongsinfluensa när pandemin bröt ut. Fokus för utvecklingsprogrammet ändrades snabbt när pandemin startade mot målet att utveckla en ny behandling av coronavirusinfektion [18]. Preliminära data har visat att molnupiravir effektivt hämmar SARS-CoV-2-replikeringen jämfört med placebo [19, 20].

Molnupiravir utvärderas för närvarande i flera kliniska studier. En studie på patienter med sjukhuskrävande covid-19 (MOVE-IN) avbröts före planerad övergång till fas III-studie på grund av utebliven effekt. Merck och Ridgeback Biotherapeutics har också påbörjat en multicenter randomiserad dubbel-blind placebo-kontrollerad fas II/III studie hos icke sjukhusvårdade patienter (MOVE-OUT) som haft symptom max fem dagar och som har riskfaktorer för svår sjukdom. Studien pågår i 161 centra i världen varav tre i Sverige (Göteborg, Stockholm och Uppsala) och inklusionen av totalt 1850 patienter beräknas vara klar under hösten 2021. Patienterna behandlas med antingen 800 mg molnupiravir

två gånger om dagen i fem dagar eller placebo för att fastställa effekt och säkerhet. Tack vare att omfattande prekliniska studier genomförts med molnupiravir redan innan pandemin drabbade världen och tack vare ett effektivt samarbete mellan sponsorer, kontraktlaboratorier (CRO) och myndigheter [21] finns nu möjlighet att molnupiravir inom en relativt snar framtid kan godkännas och förmodas därefter kunna få en bred klinisk användning och utgöra ett välkommet tillskott till arsenalen av läkemedel. Storbritannien har i början av november 2021 som första land beviljat ett villkorat tillstånd till Merck för användning av molnupiravir mot covid-19 vid måttlig eller mild sjukdom. Molnupiravir anses vara en mycket lovande oral antiviral ribonukleosidanalog som kan vara effektiv också mot SARS-CoV-1 och MERS-CoV. Substansen har potentialen att fungera som ett eftertraktat multispecifikt oralt antiviralt läkemedel [22]. Läkemedel av denna klass, förutsatt att selektivitet gentemot humana polymeraser kan uppnås och att fas III-studierna blir lyckosamma, skulle vara ovärderliga att ha till hands när nästa pandemi orsakad av coronavirus inträder i framtiden. Flera potentiella läkemedel av denna klass är under utveckling, tex AT-527 från Atea/Roche som är en oralt tillgänglig RNA-polymerasinhibitor.

- **Proteashämmare**

Lopinavir/ritonavir, med handelsnamnet Kaletra, är en antiretroviral läkemedelskombination som används för att behandla HIV/AIDS. Läkemedelskombinationen hämmar ett viktigt aspartylproteas i SARS-CoV-2. Lopinavir, som utvecklats av Abbot, har otillräcklig biotillgänglighet, men i kombination med den potenta HIV-proteas- och cytokrom P450 3A4-hämmaren ritonavir kan god biotillgänglighet av lopinavir uppnås. Behandling med lopinavir/ritonavir visade dessvärre ingen klinisk fördel hos sjukhuspatienter med covid-19 om behandlingen initierades mer än 12 dagar efter symptomdebut och någon påverkan på virusutsöndring kunde inte visas. Solidarity-, Recovery-, och DisCoVeRy-studierna med lopinavir/ritonavir har avbrutits. Resultaten av den stora Recovery-studien på sjukhuspatienter med covid-19 bekräftade att lopinavir/ritonavir inte har någon effekt på mortaliteten dag 28 (374/1 616, 23 procent jämfört med 767/3 424, 22 procent, $p=0,60$) och inte heller på något annat sekundärt effektmått (sjukhusvistelsens längd, sjukdomsprogression). Resultat från Recovery- och Solidarity-studierna har nyligen publicerats [12, 23]. WHO avråder från användning av lopinavir/ritonavir kliniskt oavsett svårighetsgrad av covid-19.

Kamostatmesylat är en oralt tillgänglig serinproteashämmare som inhiberar TMPRSS2, ett centralt cellulärt transmembran ytproteas som möjliggör virusinträdet in i cellen genom att klyva SARS-CoV-2-virusets S-protein. Kamostatmesylat används i Japan och utvärderas som ett läkemedel mot covid-19. Kamostatmesylat reducerade SARS-CoV-2-infektion i primära humana lungceller (cellinjen Calu-3) in vitro [24]. Kamostatmesylat är nu under utredning som monoterapi eller alternativt i kombination med azitromycin, ett antibiotikum som används mot vissa typer av infektioner som orsakas av bakterier, i exempelvis de övre luftvägarna. Det saknas evidens för att azitromycin ensamt eller tillsammans med andra läkemedel har någon effekt på SARS-CoV-2 [25, 26]. Flera studier av kamostatmesylat med kliniska effektmått pågår för närvarande [27]. I en nyligen rapporterad dubbelblind randomiserad placebokontrollerad studie ingick 137 patienter som behandlades med kamostatmesylat 200 mg tre gånger dagligen i fem dagar och med 68 patienter i en placebogrupp. Ingen förbättring registrerades i kamostatmesylatgruppen

i jämförelse med placebo. Författarna utesluter dock inte att en högre dos eller behandling insatt i en mycket tidig fas av infektionen skulle kunna leda till ett bättre resultat [28].

Paxlovid från Pfizer är ett av många exempel på de 3CL-proteashämmare för SARS-CoV-2 som är under utveckling. Detta antivirala medel, som kan tas oralt och visar hög *in vitro*-aktivitet även mot andra coronavirus, hindrar viruset från att replikera. En klinisk studie med paxlovid har påbörjats där 1 140 öppenvårdspatienter som diagnostiseras med covid-19 och som har hög risk att bli allvarligt sjuka planeras att inkluderas. Patienterna ges paxlovid i kombination med en låg dos av ritonavir, en mycket potent hämmare av CYP3A4 och vissa andra Cyp450-enzym (som metaboliserar paxlovid, vilket leder till högre biotillgänglighet av paxlovid). Noterbart är att den dos av ritonavir som ges (100 mg) inte har någon effekt på HIV. Om studierna blir lyckosamma kan Pfizer ansöka om "emergency use authorization" tidigt 2022. Ingående studier på molekylär nivå för att utröna hur inhibitorn binder till och inhiberar SARS-CoV-2 3CLpro (också benämnt "main protease", Mpro eller M^{pro}) och formellt känt som C30-endopeptidas har rapporterats [29, 30]. SARS-CoV-2 3CL^{pro} anses vara en mycket relevant måltavla för framtida läkemedel och inhibitorn paxlovid anses mycket lovande.

Ett stort antal proteashämmare studeras för närvarande, och ovan har nämnts tre oralt tillgängliga läkemedelskandidater som genomgått och genomgår kliniska studier och som adresserar tre olika centrala virala måltavlor, ett aspartylproteas, ett serinproteas och ett cysteinproteas; aspartylproteas- inhibitorn lopinavir/ritonavir, kamostatmesylat som inhiberar serinproteaset TMPRSS2 och paxlovid, som attackerar cysteinproteaset SARS-CoV-2 3CL^{pro}. Av dessa har endast paxlovid en stor potential vilket inte innebär att nya väl designade inhibitorer av TMPRSS2 inte kan få stor klinisk användning i framtiden. Dessutom har cysteinproteaset katepsin L föreslagits som en måltavla för nya antivirala läkemedel (Figur 2) [31].

2. Antiinflammatoriska och immunsuppressiva substanser (SE KAPITEL 7)

• Glukokortikosteroider

Dexametason har blivit vårdstandard för sjukhuspatienter med covid-19 som befinner sig i den inflammatoriska fasen. I WHO:s riktlinjer ges en stark rekommendation att använda steroider till svårt och kritiskt sjuka patienter [14]. I Recovery-studien randomiserades fler än 6 000 patienter till att antingen få dexametason 6 mg dagligen i 10 dagar eller enbart standardvård. Användning av dexametason resulterade i en minskning av 28-dagarsmortaliteten med 17 procent. Effekten var ännu högre hos respiratorbehandlade patienter och hos patienter som endast fick syrgas, medan det inte gav någon fördel för patienter som inte behövde respiratoriskt stöd [32]. Det skall noteras att mortaliteten i placebogrupper efter 28 dagar var högre i denna studie än som tidigare rapporterats i litteraturen; 41 procent hos patienter i respirator, 26 procent vid bara syrgasbehov och 14 procent hos de som inte behövde någon syrgastillförsel vilket försvårar utvärderingen av denna studie. Till exempel i den europeiska RISC-19-ICU-studien var mortaliteten vid intensivvård 24 procent [32]. En metaanalys av sju randomiserade kliniska prövningar med 1 703 kritiskt sjuka patienter som fick steroider för behandling av covid-19 bekräftade en minskning av mortaliteten [33]. Det bör noteras att det för närvarande inte finns data som stödjer användning av dexametason för öppenvårdspatienter. Nyttan av steroidbehandling

är sannolikt störst i den senare sjukdomsfasen (mer än 7d) eftersom virusreplikeringen oftast har sin topp inom 5 dagar. Detta stöds av data från en subgruppsanalys i Recovery-studien som visade att patienter med sjukdomsduration mindre än 7 dagar inte hade någon behandlingseffekt. Det stöds också av en retrospektiv studie från New York där man differentierade mellan hög och låg grad av inflammation vid given steroidbehandling och såg förbättrad överlevnad och minskat respiratorbehov vid CRP mer än 200 mg/L men försämrad överlevnad och ökat respiratorbehov vid CRP mindre än 100 mg/L [34] och CRP-stegring ses normalt först senare i sjukdomsförloppet.

STOIC-studien visade att inhalerad **budesonid** som administreras inom sju dagar efter symtomdebut minskar behovet av akut vård och sjukhusvård [35]. Resultat från Principle-studien har nu också rapporterats [36]. Budesonid är en glukokortikosteroid som ursprungligen utvecklades av Astra/Draco för behandling av astma och är ett lokalt aktivt, så kallat "softdrug" läkemedel som har en direktverkan i lungan men som snabbt bryts ned av levern och därför i allt väsentligt saknar systemiska biverkningar. Den 27 maj 2021 informerade EMA att det inte finns tillräcklig evidens för att inhalerade kortikosteroider skall ges till öppenvårdspatienter med covid-19. Sammanfattningsvis är det fortfarande något oklart när behandling skall påbörjas med steroider och huruvida glukokortikosteroider är utbytbara med varandra och vilka doser som är optimala, men studier pågår för att klargöra detta.

- *Januskinashämmare*

Baricitinib, Olumiant (Eli Lilly) är en oralt tillgänglig januskinashämmare (JAK1 och JAK2) som förhindrar fosforylering av viktiga signalmolekyler som orsakar immunaktivering och inflammation (exempelvis cellresponsen på proinflammatoriska cytokiner som interleukin [IL]-6). Den primära indikationen för baricitinib är reumatoid artrit. Januskinashämmare kan eventuellt minska inflammation och tillhörande immunpatologier som observerats hos patienter med covid-19.

De preliminära resultaten tydde på att baricitinib påskyndade återhämtningen hos covid-19-patienter som fick höglödessyrgas eller ickeinvasiv ventilation, men inte invasiv mekanisk ventilation. 28-dagarsmortaliteten var lägre i baricitinib-armen jämfört med placeboarmen, men skillnaden var inte statistiskt signifikant. Än så länge saknas övertygande data för eller emot användning av baricitinib i kombination med remdesivir för behandling av sjukhuspatienter i de fall kortikosteroider kan användas. Administration av baricitinib till patienter som behandlas med remdesivir ger dock en klinisk förbättring på i genomsnitt en dag enligt ACTT-2 studien men någon förbättring avseende mortalitet observeras inte [37]. Eftersom både baricitinib och kortikosteroider har kraftfull immunhämmande verkan, kan användning av dem öka risken för samtidiga infektioner. Det är för närvarande oklart huruvida baricitinib i kombination med remdesivir kan ge samma kliniska effekt som behandling med enbart steroider: Nyligen rapporterades resultaten från en fas III dubbel-blind placebokontrollerad studie där patienter från 101 centra i 12 länder ingick. Av de 1 525 patienterna fick 764 baricitinib och 761 placebo. Glukokortikosteroider (av dessa främst dexametason 91,3 procent) gavs till 79,3 procent av patienterna och 18,19 procent fick remdesivir. Mortaliteten i baricitinib-gruppen efter 28 dagar var 8 procent (n=62) och i placebo-gruppen 13 procent (n=100), motsvarande en 38,2 procent relativ reduktion av mortalitet efter baricitinib-behandling. Den orala selektiva JAK1/ JAK2 inhibitorn baricitinib är den första immunomoduleraren som visat sig

reducera dödlighet i en placebo-kontrollerad studie [38]. Ansökan har inlämnats till EMA om marknadsgodkännande av Olumiant (baricitinib).

Ruxolitinib, Jakavi (Novartis), nu i kliniska fas II-prövningar för behandling av covid-19-patienter, är en annan oral JAK-hämmare som är selektiv för JAK1 och JAK2. Detta läkemedel är för närvarande godkänt för myelofibros, polycythaemia vera och akut transplanterat-mot-värd-sjukdom. Behandling med ruxolitinib förknippades med en obetydlig minskning av mediantiden till klinisk förbättring (12 dagar för ruxolitinib mot 15 dagar för placebo; $P=0,15$). Det fanns ingen signifikant skillnad i tiden till viral clearance hos de patienter som hade påvisbar virusbelastning vid tidpunkten för randomisering till ruxolitinibbehandling ($n = 8$) kontra placebo ($n = 9$). Några begränsningar hos denna studie var den lilla sampelstorleken, exkludering av ventilerade patienter vid studiestart och samtidig användning av antivirala medel och steroider hos 70 procent av patienterna. Flera senare större studier demonstrerar fördelar med ruxolitinib [39] men också potentiella biverkningar har rapporterats [40].

I en nyligen rapporterad metaanalys av randomiserade kontrollerade kliniska studier baserad på totalt 1338 sjukhuspatienter med dokumenterad covid-19-infektion analyserades flera parametrar. Baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib och nezulcitinib studerades. Behandling med JAK-inhibitorer resulterade bland annat i en signifikant minskning av mortalitet och minskat behov av respiratorvård och författarna var positiva till behandling med JAK-inhibitorer vid covid-19 [41].

Tofacitinib, Xeljanz (Pfizer) är en prototypisk JAK-hämmare, främst selektiv för JAK1 och JAK3, med blygsam aktivitet mot JAK2. Den blev först godkänd av FDA för behandling av reumatoid artrit och har visat sig minska halterna av IL-6 hos patienter med denna sjukdom. Nyligen rapporterades en randomiserad studie från Brasilien med 289 patienter som visade en 40 procent relativ reduktion i mortalitet eller "respiratory failure" i jämförelse med placebo (18 procent versus 29 procent) [42]. Januskinashämmarna tofacitinibs and baricitinibs framtida plats i terapin, beaktande flitigt använda steroider och tocilizumab återstår att se.

Pacritinib (CTI BioPharma Corp) är en makrocyclisk januskinashämmare som främst hämmar JAK2, och som ursprungligen utvecklades för behandling av myelofibros. Den undersöks för närvarande i en randomiserad dubbelblind och placebokontrollerad fas III-multicenterstudie (PRE-VENT) för att utvärdera effekt och säkerhet hos sjukhusinlagda patienter med svår covid-19 med eller utan cancer. Studien, som avslutas 31 oktober 2021 kommer att bedöma om pacritinib kan förhindra progression och behov av respirator.

Flera JAK-inhibitorer är föremål för kliniska studier, bland annat **nezulcitinib** från Theravance Biopharma som dock inte visat uppmuntrande resultat. NIH har avrått från att använda andra JAK-hämmare än baricitinib för behandling av covid-19, förutom i kliniska prövningar. Vidare avråder NIH från användning av Brutons tyrosinkinashämmare (BTK-hämmare) för behandling av covid-19-patienter, förutom i kliniska prövningar. Bland dessa hämmare finns ibrutinib (en första generationens BTK-hämmare, FDA-godkänd för behandling av olika B-cells maligniteter), **acalabrutinib** (en andra generationens oral BTK-hämmare, FDA-godkänd för behandling av B-cells maligniteter) och **zanubrutinib** (en andra generationens oral BTK-hämmare, FDA-godkänd för behandling av

mantelcellslymfom). Zanubrutinib har visat sig ge färre toxiciteter än första generationens BTK-hämmare (exempelvis ibrutinib).

3. Andra kemiska ämnen med olika verkningsmekanismer (SE KAPITEL 7)

Klorokin och hydroxiklorokin. Hydroxiklorokin (HCQ) har använts i decennier för behandling av malaria. Läkemedlet hämmar replikeringen av SARS-CoV-2 i vävnadskultur, men för att åstadkomma en signifikant hämning krävs koncentrationer som inte kan uppnås i human plasma. Den stora Recovery-studien om effekten av HCQ hos sjukhusinlagda covid-19-patienter visade liknande mortalitet vid dag 28 hos patienter som fick HCQ jämfört med dem som fick standardvård. Ingen fördel observerades för något sekundärt utfall eller någon undergrupp av patienter [43]. Liknande resultat noterades i Solidarity-studien [12] och i andra studier [44–46]. WHO avråder starkt från användning av CQ/HCQ [47].

Kolkicin, ett välkänt läkemedel som används vid flera inflammatoriska sjukdomar, har hittills inte visat någon signifikant antiviral aktivitet mot SARS-CoV-2 i klinik. En stor placebokontrollerad randomiserad multicenterstudie för att utvärdera kolkicin (2 x 0,5 mg i 3 dagar följt av 0,5 mg/dag i en månad) hos fler än 4 000 öppenvårdspatienter med PCR-bekräftad covid-19 (COLCORONA) visar en gränssignifikant ($p=0,04$) reduktion av det primära sammansatta effektmåttet (sjukhusvistelse/död). Data var inte refereegranskade. Resultat från Recovery-studien, där 5 000 sjukhusinlagda covid-19-patienter ingick och där effekten av kolkicin jämfördes med placebo visade att mortaliteten i de båda grupperna var i stort sett densamma (RR 1.01 [0.94-1.03]) [43]. Kolkicin har biverkningar som inte är försumbara.

Ivermectin är en naturprodukt som används som läkemedel för att behandla parasitangrepp. Det har tidigt under pandemin framförts att ivermectin skulle kunna ha potential att användas för behandling av covid-19. Substansen uppvisar en antiviral effekt *in vitro* men i en 100 gånger högre dos än den som är tillåten att använda för människa [48]. Några metaanalyser, som inkluderar små publicerade studier och opublicerade arbeten rapporterar att en minskning av dödligheten kan uppnås [49, 50], medan andra studier inte visar detta [51, 52]. Den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA avråder bestämt från användning av ivermectin för behandling av covid-19.

BIOLOGISKA LÄKEMEDEL

Olika typer av biologiska läkemedel syftar till att blockera infektion eller det kraftiga inflammatoriska svaret som är en viktig orsak till svår sjukdom och mortalitet.

Konvalescentplasma som behandling av covid-19 (SE KAPITEL 7)

Konvalescentplasma mot covid-19, även kallat ”plasma från överlevare”, innehåller antikroppar som genererats av immunsystemet hos individer med genomgången SARS-CoV-2-infektion. Över 100 000 personer har behandlats med konvalescentplasma sedan pandemin började. Flera randomiserade kontrollerade studier har publicerats [52–58] men ingen av dessa har uppvisat några övertygande positiva effekter med undantag av en studie med 223 individer som uppvisar en viss förbättring avseende mortalitet efter 28 dagar [59].

Den 2 mars 2021 meddelade NIH ett stopp för studier med konvalescentplasma för behandling av patienter med lindriga symtom. Även om konvalescentplasman inte orsakade någon skada, gav den inga tydliga fördelar. Som NIH sammanfattade fanns det en stor brist i många av prövningarna som genomfördes med konvalescentplasma, eftersom man i dessa prövningar: a) inte på förhand valde plasma med högt innehåll av neutraliserande antikroppar utan använde slumpmässigt utvalda donatorer, och b) satte in behandlingen först efter virusreplikeringsfasen. NIH beskriver detta som en ”förhastad åtgärd” i en pressad situation, eftersom historiska studier har visat att det krävs hög koncentration av neutraliserande antikroppar i donatorplasma för att ge en effektiv hämning av virusreplikeringen.

Monoklonala antikroppar riktade mot SARS-CoV-2 (neutraliserande antikroppar)

(SE KAPITEL 7)

REGN-COV2, LY-CoV555 och LY-CoVo16. Flera monoklonala antikroppar som isolerats från minnes-B-celler från konvalescentdonatorer och är inriktade på S-proteinets receptorbindningsdomän (RBD), har godkänts för passiv immunisering och används redan i stor utsträckning i USA. Bland dessa finns REGN-COV2 (Ronapreve) från Regeneron Pharmaceuticals och Roche (en kombination av de båda antikropparna **casirivimab** och **imdevimab**) och LY-CoV555 med det generiska namnet **bamlanivimab**, utvecklat av Eli Lilly. Den 26 februari 2021 utfärdade EMA råd om användning av antikroppskombinationen REGN-COV2 (casirivimab/imdevimab).

Om patienter injiceras med dessa monoklonala antikroppar inom den första symptomveckan kan detta leda till att symptomen upphör och sjukhusinläggning undviks. En fas II/III-studie som utvärderade kombinationen av **bamlanivimab** och **etesevimab** (LY-CoVo16) i samma studiepopulation visade en signifikant minskning av virusbelastningen dag 11 efter behandlingsstart, medan ingen signifikant förändring i virusbelastning sågs med bamlanivimab ensamt. Hos sjukhusvårdade patienter med mer framskriden sjukdom visade inte bamlanivimab (administrerat samtidigt med remdesivir) någon klinisk fördel.

Med tanke på den långa halveringstiden används vanligtvis en enda infusion av monoklonala antikroppar för att förhindra sjukdomsprogression. Den 9 februari 2021 utfärdade FDA ett nödgodkännande för behandling av covid-19 med en kombination av bamlanivimab och etesevimab, två neutraliserande monoklonala IgG1-antikroppar som binder till distinkta men överlappande epitoper inom S-proteinets RBD. Resultat från BLAZE-1-studien, en randomiserad fas II/III-studie av bamlanivimab vid 49 kliniker i USA inklusive öppenvårdspatienter (N = 613) som testade positivt för SARS-CoV-2-infektion och hade ett eller flera lindriga till måttliga symtom, rapporterades nyligen med lovande data [60]. Nya data som rapporterats från den randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade fas III-studien BLAZE-1 visade att bamlanivimab (LY-CoV555, 700 mg) och etesevimab (LY-CoVo16, 1400 mg) tillsammans gav en signifikant minskning av covid-19-relaterade sjukhusinläggningar av nydiagnostiserade högriskpatienter och reducerade dödsfallen med 87 procent. Detta är den effektivaste behandlingen hittills [61]. Den 5 maj 2021 utfärdade EMA råd om användning av denna antikroppskombination (bamlanivimab/etesevimab).

Många olika neutraliserande monoklonala antikroppar utvärderas för närvarande, inklusive en ny monoklonal antikropp VIR-7831, (Xevudy) **sotrovimab** från Vir

Biotechnology och GlaxoSmithKline som riktar sig mot en mer bevarad epitop av S-proteinet hos SARS-CoV-2 som visade mer än 80 procent sjukdomsreduktion i en fas II-prövning [62]. Sotrovimab visade sig bibehålla potent neutraliserande aktivitet mot beta- och gammavarianterna av SARS-CoV-2 och kan därför ha förbättrade egenskaper jämfört med de monoklonala antikroppar som är känsliga för mutationerna i dessa "virus of concern" (VoC). Utvecklingen av ytterligare monoklonala antikroppar riktade mot bevarade strukturella epitoper av SARS-CoV-2-spikeproteinet, såsom S2-subenheten, är ett viktigt undersökningsområde eftersom viruset förväntas utveckla resistens mot immundominanta neutraliserande epitoper som de vanliga målepitoperna i RBD. Den 25 maj 2021 utfärdade EMA råd om användning av sotrovimab (VIR-7831) för behandling av covid-19. Myndigheten drog slutsatsen att sotrovimab kan användas för att behandla bekräftad covid-19 hos vuxna och ungdomar som inte kräver syrgasbehandling och som riskerar att utvecklas till svår covid-19.

EMA har vidare startat en granskning av Evusheld (AZD7442) från AstraZeneca som är en kombination av de två monoklonala antikropparna **tixagevimab** och **cilgavimab**, och som riktar sig mot olika delar på S-proteinet.

Den 26 mars 2021 utfärdade EMA råd om användning av **regdanvimab** (CT-P59), en monoklonal antikropp från Celltrion för behandling av covid-19. Myndigheten drog slutsatsen att regdanvimab kan användas för behandling av bekräftad covid-19 hos vuxna patienter som inte kräver syrgasbehandling och som riskerar att utveckla svår covid-19.

Nanokroppar är den antigenbindande domänen hos tungkedjiga antikroppar hos kameldjur som kan användas för passiv immunisering som ett alternativ till konventionella antikroppar. Nanokroppar mot RBD för SARS-CoV-2 kan snart vara användbara för att förebygga svår covid-19. Nanokroppar kan snabbt produceras i bakterier, har gynnsamma biokemiska egenskaper och kan manipuleras för framställning av multimeriska konstruktioner.

SNG001, från Synairgen är en läkemedelsform för inhalation med interferon beta-1a. För närvarande pågår randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade fas II-III-prövningar för att fastställa säkerheten och effekten av inhaled SNG001 för behandling av patienter med bekräftad covid-19-infektion. Bland annat har man rapporterat att en trippel-terapibehandling med interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir och ribavirin (86 patienter) visat sig ge bättre resultat än en behandling med endast lopinavir-ritonavir (41 patienter) [60]. Noterbart är att i Solidarity-studien registrerade man att mortaliteten var 11.8 procent i gruppen som gavs interferon-beta och 10.5 procent i kontrollgruppen [12]. En dubbelblind fas II- studie i England involverande nio sites och 101 patienter visade vidare att inhaled nebuliserad interferon beta-1a (SNG001) under 14 dagar ledde till färre dödsfall än i kontrollgruppen (0 versus 3) och att de SNG001-behandlade patienterna hade bättre förutsättningar att återhämta sig [63]. Författarna föreslår att mer omfattande studier är motiverade.

MK-7110, CD24Fc (Merck) är en läkemedelskandidat som innefattar de icke-polymorfa regionerna av CD24 fästa vid Fc-regionen hos humant IgG1. Den utvecklades vid Oncoimmune, ett biofarmaceutiskt företag. Oncoimmune med sin kliniska kandidat SACCOVID (nu MK-7110) förvärvades av Merck i december 2020. I nära samarbete

med myndigheter i USA planerade Merck fortsätta de kliniska studierna av MK-7110. Immunmodulatorn MK-7110 är det första rekombinanta fusionsproteinet med potential att minimera de skadliga effekterna av ett överaktivt immunsvär. Kunskapen om att betydande ytterligare forskning och kliniska studier skulle krävas och att MK-7110 skulle bli tillgänglig för patienter tidigast under första halvan av 2022, och dessutom beaktande bland annat att flera lovande läkemedelskandidater redan är under utveckling beslöt Merck att avsluta utvecklingen av MK-7110. Företaget beslöt istället att fokusera sina resurser på utvecklingen av den lovande orala antivirala ribonukleosidanalogen molnupiravir (se ovan).

Anakinra (Kineret) från Sobi är en interleukin 1 (IL-1)-antagonist som injiceras och som används för att behandla bland annat reumatoid artrit. Anakinra tillverkas med DNA-teknik och är en rekombinant och något modifierad version av det humana interleukin 1-receptorantagonistproteinet och injiceras. I en studie har anakinra och JAK-inhibitorn baricitinib studerats och uppnådd överlevnad jämförts. I studien ingick patienter som behandlades med antingen anakinra (125 individer) eller baricitinib (217 individer). Samtliga behandlades också med steroider. Liknande mortalitet observerades i båda grupperna [64]. En metaanalys involverande nio studier och data från 1 185 patienter visade på en påtagligt förbättrad överlevnad i frånvaro av dexametason men inte när dexametason koadministrerades med anakinra. Behandling med anakinra kan vara ett gynnsamt antiinflammatoriskt behandlingsalternativ för sjukhuspatienter med måttlig eller allvarlig covid-19-pneumoni för att reducera risken att avlida, speciellt vid tecken på superinflammation [65]. Ansökan har inlämnats till EMA om marknadsgodkännande av Kineret (anakinra).

Tocilizumab och **sarilumab**. RoActemra med det generiska namnet tocilizumab från Chugai/Roche och Kevzara med det generiska namnet sarilumab från Regeneron Pharma är båda exempel på rekombinanta monoklonala antikroppar som blockerar interleukin-6-receptorn. Båda antikropparna ges som en engångsdos intravenöst eller subkutant. De finns redan på marknaden för indikationen RA och har en tydlig säkerhetsprofil. Data från en serie av randomiserade kliniska studier med tocilizumab har nyligen publicerats [66–72]. Inklusions- och exklusionskriterierna skiljer sig emellertid åt i de olika studierna och jämförelser är därför svåra att göra. I vissa studier inkluderades inte intensivvårdspatienter och i andra var 30–40 procent av patienterna i behov av vård i respirator [67, 69].

FDA rekommenderade användning av tocilizumab tillsammans med kortikosteroider för vissa svårt sjuka vuxna patienter med hastigt försämrad andningsförmåga och med stort behov av syrgas och med kraftig inflammation. Samtidig användning av kortikosteroider är sannolikt en viktig faktor för behandlingsresultaten, eftersom Recovery-studien inte visade någon fördel med tocilizumab hos studiedeltagare som inte fick dexametason. Således i en fas III-studie där 452 patienter genomgick randomisering (294 i tocilizumab-gruppen och 144 i placebogruppen) var mortaliteten dag 28, 19,7 procent i tocilizumab-gruppen och 19,4 procent i placebogruppen. I denna randomiserade studie med sjukhusvårdade patienter med svår covid-19-pneumoni gav tocilizumab följaktligen ingen signifikant förbättrad klinisk status eller lägre mortalitet än placebo efter 28 dagar [69].

I den randomiserade kontrollerade Recovery-studien, den största studien av tocilizumab hittills, ingick 4 116 vuxna personer i bedömningen av tocilizumab, däribland 3385 (82 procent) patienter som fick systemiska kortikosteroider. Totalt dog 31 procent av

patienterna som tilldelades tocilizumab och 35 procent av patienterna som fick sedvanlig vård inom 28 dagar. Konsekventa resultat sågs i alla förspecifierade undergrupper av patienter, inklusive dem som fick systemiskt tillförda kortikosteroider. Patienter som tilldelats tocilizumab var mer benägna att skrivas ut från sjukhuset inom 28 dagar (57 procent mot 50 procent i kontrollgruppen). Hos sjukhusvårdade covid-19-patienter med hypoxi och systemisk inflammation förbättrade tocilizumab överlevnaden och andra kliniska utfall. Dessa fördelar sågs oavsett graden av andningsstöd och tillkom utöver fördelarna med systemiska kortikosteroider [66]. Recovery-studien ger den hittills mest definitiva evidensen för att tocilizumab skulle kunna läggas till i arsenalen av behandlingar för svårt sjuka patienter med covid-19. Viktigt att notera är dock att 28-dagarsmortaliteten på 31 procent i tocilizumabgruppen, som även om den är lägre än placebogruppen, ändå är oacceptabelt hög varför behovet av ytterligare behandlingar är överhängande [73]. De flesta internationella organisationer, inkluderande WHO [74], rekommenderar användning av tocilizumab till patienter med svåra andningsproblem och som inte snabbt svarar på steroidterapi. Roche undersöker för närvarande i samarbete med Gilead om tocilizumab i kombination med remdesivir förkortar tiden till utskrivning för sjukhuspatienter med svår covid-19-pneumoni. Ansökan har inlämnats till EMA om marknadsgodkännande av RoActemra (tocilizumab).

Ecilizumab och ravulizumab. Solaris från Alexion/AstraZeneca med det generiska namnet ecilizumab är en akutbehandling för vuxna IVA-patienter med svår covid-19. Resultat från en icke-randomiserad *proof of concept*-studie av komplement C5-hämmaren ecilizumab tyder på förbättrad överlevnad (82,9 procent med ecilizumab och 62,2 procent utan ecilizumab) och minskar hypoxi hos patienter med svår covid-19. Dock krävs stora randomiserade studier som utvärderar effekt och säkerhet för denna behandlingsmetod. En fas III-studie startades av samma företag med det relaterade Ultomiris, generiskt namn ravulizumab, som också verkar genom att hämma komplementsystemet.

Lenzilumab från Humanigen är en monoklonal antikropp riktad mot granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) och som är framtagen för att förebygga och behandla cytokinstorm, en komplikation som tros orsaka chocklunga. GM-CSF har väckt stor uppmärksamhet som ett potentiellt terapeutiskt mål vid covid-19. Både direkt administrering av GM-CSF och administrering av GM-CSF-hämmare utvärderas för närvarande i kliniska prövningar. Lenzilumab visade i en fas III-studie att överlevnaden förbättrades men FDA meddelade i september att de var oförmögna att bedöma benefit-risk-profilen för lenzilumab och efterfrågade kompletterande data [75].

Octagam är ett humant immunglobulin (IgG) från Octapharm. Jämfört med standardbehandling, gav octagam en signifikant förbättring av hypoxi samt förkortad sjukhusvistelse och progression till mekanisk ventilation hos patienter med covid-19-relaterad pneumoni. För närvarande pågår en större randomiserad dubbelblind och placebokontrollerad multicenterstudie.

Leronlimab från CytoDyn är en humaniserad monoklonal antikropp som riktar sig mot CCR5-receptorn, som förefaller ha en central roll i att modulera trafiken av immunceller till inflammationsställena. Den 5 mars 2021 rapporterades delar av en fas III-studie som visar

fortsatt säkerhet samt betydande förbättring av överlevnadsfrekvensen hos och snabbare utskrivning av kritiskt sjuka covid-19-patienter. Rapporten angav 24 procent minskning av mortalitet oavsett orsak jämfört med placebo, och dessutom kortare tid till återhämtning (reducerad med 6 dagar). FDA rapporterade emellertid, baserat på de avslutade studierna och de uppnådda resultaten som rapporterades till myndigheten att leronlimab inte har tillräckligt klinisk värde för godkännande för behandling av covid-19.

I WHO:s Solidarity-studie, som var den största studien när den påbörjades, gällde läkemedel som tidigare är utvecklade för andra indikationer. Till studien rekryterades 11 330 vuxna personer med coronavirusinfektion vid 405 sjukhus i 30 länder för att utvärdera den eventuella terapeutiska nyttan av remdesivir, hydroxiklorokin, lopinavir och interferon beta-1a. Interimsresultaten pekar på att alla läkemedelsregimer verkade ha liten eller ingen effekt på 28-dagarsmortaliteten [12].

SAMMANFATTNING

Idag finns två godkända läkemedel i EU för behandling av patienter med covid-19, Veklury (**remdesivir**) och **dexametason**. I början av november 2021 gavs i Storbritannien ett villkorat tillstånd till Merck för användning av **molnupiravir** vid måttlig eller mild sjukdom. Molnupiravir är ett antiviralt läkemedel som kan ges oralt. Granskning av molnupiravir fortsätter i USA och EU (EMA). Från och med 1 februari 2021 genomgår dessutom ytterligare läkemedel en löpande granskning (rolling review). Granskningen gäller antikroppskombinationen *REGN-COV2* (Ronapreve) (**casirivimab/imdevimab**) samt **regdanvimab**. Senare har granskning tillkommit av **etesevimab** och **sotrovimab**. EMA började i maj sin granskning av (Xevudy) **sotrovimab** och kommer att fortsätta tills det finns tillräckligt med data för ett marknadsgodkännande. Detsamma gäller Evusheld som består av S-protein-antikropparna **tixagevimab** och **cilgavimab**. Läkemedelsverket beviljade den 18 februari 2021 beredskapslicens för den nya monoklonala antikroppen **bamlanivimab**.

Substanserna ovan som nu undergår löpande granskning är med undantag av molnupiravir biologiska läkemedel. Enligt USA:s myndighet NIH pågår fler än 1 300 kliniska läkemedelsprövningar med behandlingsindikation covid-19. Ett mycket stort antal av de kliniska studier som pågår globalt görs med redan existerande läkemedel (små molekyler) som utvecklats och använts för helt andra indikationer än covid-19. Klorokin (som rapporterats verkningslös), kolkicin, glykokortikosteroider som dexametason, proteashämmarna lopinavir, ritonavir och kamostatmesylat, men även den flitigt använda antiviralen remdesivir är några exempel på sådana läkemedel som nu studeras eller har studerats ingående som potentiella medel vid covid-19 ("repurposed drugs"). Dessa lågmolekylära "repurposed drugs" har hittills oftast, med undantag av steroiderna, saknat eller uppvisat mediokra effekter i klinik vid covid 19-infektion.

Molnupiravir tillhör en grupp av läkemedel mot covid-19 som betraktas som mycket lovande. Substansen utvecklades ursprungligen mot influensa. Förhoppningar finns också på **AT-527** som tillhör samma klass av substanser som molnupiravir. Stora förväntningar finns vidare på att proteashämmaren **paxlovid** som nu är föremål för en stor klinisk studie ska ge goda resultat.

Ansökan om att få marknadsföra januskinashämmaren Olumiant (**baricitinib**), IL-1-antagonisten Kineret (anakinra) och IL-6-antagonisten RoActemra (**tocilizumab**),

som alla tre uppvisat en god effekt i klinik, har nu inlämnats till EMA. Dessa läkemedel karakteriseras som immunomodulerare och ska användas vid sjukhusvård. Det finns en förhoppning att dessa läkemedel som tagits fram för andra indikationer ska kunna bli värdefulla bidrag i den tillgängliga läkemedelsarsenalen vid bekämpning av covid-19.

EU-kommissionen har nyligen publicerat en lista på 10 läkemedelskandidater som man bedömer särskilt intressanta och angelägna att granska i detalj och som kan vara tillgängliga i Europa efter godkännande av EMA. Dessa läkemedelskandidater kan delas in i tre grupper: 1) Antivirala monoklonala antikroppar, för användning i tidig fas av infektion (casirivimab/imdevimab, sotrovimab och tixagevimab/cilgavimab), 2) Antivirala läkemedel i tablettform att ges snarast efter infektionstillfället (molnupiravir, paxlovid och AT-527) och 3) Immunomodulerande läkemedel för behandling av patienter på sjukhus (tocilizumab, anakinra, baricitinib och lenzilumab).

Det kommer i framtiden att finnas ett stort behov av antivirala läkemedel företrädesvis i form av tabletter vid sidan av vacciner. Att utveckla ett nytt läkemedel är dock komplicerat och tar många år i anspråk, men tack vare den stora insatsen som nu görs globalt och den allt mer detaljerade kunskap som uppnåtts om SARS-CoV-2 är det troligt att flera helt nya läkemedel kommer att se dagens ljus inom några år. Dessa läkemedel kan antingen vara antivirala medel som utövar sin verkan i den första fasen av infektionen eller immunomodulerande medel för användning främst vid senare faser. Den stora kunskap som nu byggts upp om hur man på molekylär nivå relativt träffsäkert kan skraddarsy läkemedel borgar för att man i framtiden betydligt snabbare än i dag kan adressera och bekämpa de nya virus som förväntas drabba oss.

REFERENSER

1. Griffin DO, Brennan-Rieder D, Ngo B, Kory P, Confalonieri M, Shapiro L, et al. *The Importance of Understanding the Stages of COVID-19 in Treatment and Trials*. AIDS Rev. 2021;23(1):40-7. 10.24875/AIDSRev.200001261
2. Yan L, Ge J, Zheng L, Zhang Y, Gao Y, Wang T, et al. *Cryo-EM Structure of an Extended SARS-CoV-2 Replication and Transcription Complex Reveals an Intermediate State in Cap Synthesis*. Cell. 2021;184(1):184-93 e10. 10.1016/j.cell.2020.11.016
3. Romano M, Ruggiero A, Squeglia F, Maga G, Berisio R. *A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping*. Cells. 2020;9(5). 10.3390/cells9051267
4. Vithani N, Ward MD, Zimmerman MI, Novak B, Borowsky JH, Singh S, et al. *SARS-CoV-2 Nsp16 activation mechanism and a cryptic pocket with pan-coronavirus antiviral potential*. Biophys J. 2021;120(14):2880-9. 10.1016/j.bpj.2021.03.024
5. Miorin L, Kehrer T, Sanchez-Aparicio MT, Zhang K, Cohen P, Patel RS, et al. *SARS-CoV-2 Orf6 hijacks Nup98 to block STAT nuclear import and antagonize interferon signaling*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020;117(45):28344-54. 10.1073/pnas.2016650117
6. Puschnik AS, Majzoub K, Ooi YS, Carette JE. *A CRISPR toolbox to study virus-host interactions*. Nat Rev Microbiol. 2017;15(6):351-64. 10.1038/nrmicro.2017.29
7. Bailey AL, Diamond MS. *A Crisp(r) New Perspective on SARS-CoV-2 Biology*. Cell. 2021;184(1):15-7. 10.1016/j.cell.2020.12.003

8. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. *A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing*. *Nature*. 2020;583(7816):459-68. 10.1038/s41586-020-2286-9
9. Stukalov A, Girault V, Grass V, Karayel O, Bergant V, Urban C, et al. *Multilevel proteomics reveals host perturbations by SARS-CoV-2 and SARS-CoV*. *Nature*. 2021;594(7862):246-52. 10.1038/s41586-021-03493-4
10. 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. 10.1056/NEJMoa2007764
11. Wang LY, Cui JJ, Ouyang QY, Zhan Y, Guo CX, Yin JY. *Remdesivir and COVID-19*. *Lancet*. 2020;396(10256):953-4. 10.1016/S0140-6736(20)32019-5
12. Consortium WHOST, 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. 10.1056/NEJMoa2023184
13. 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*. 2021. 10.1016/S1473-3099(21)00485-0
14. Rochwerf B, Agarwal A, Siemieniuk RA, Agoritsas T, Lamontagne F, Askie L, et al. *A living WHO guideline on drugs for covid-19*. *BMJ*. 2020;370:m3379. 10.1136/bmj.m3379
15. Manabe T, Kambayashi D, Akatsu H, Kudo K. *Favipiravir for the treatment of patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):489. 10.1186/s12879-021-06164-x
16. Shinkai M, Tsushima K, Tanaka S, Hagiwara E, Tarumoto N, Kawada I, et al. *Efficacy and Safety of Favipiravir in Moderate COVID-19 Pneumonia Patients without Oxygen Therapy: A Randomized, Phase III Clinical Trial*. *Infect Dis Ther*. 2021. 10.1007/s40121-021-00517-4
17. Szabo BG, Lenart KS, Petrik B, Gaspar Z, Kiss-Dala N, Szlavik J, et al. *Favipiravir treatment does not influence disease progression among adult patients hospitalized with moderate-to-severe COVID-19: a prospective, sequential cohort study from Hungary*. *Geroscience*. 2021. 10.1007/s11357-021-00452-9
18. Painter GR, Natchus MG, Cohen O, Holman W, Painter WP. *Developing a direct acting, orally available antiviral agent in a pandemic: the evolution of molnupiravir as a potential treatment for COVID-19*. *Curr Opin Virol*. 2021;50:17-22. 10.1016/j.coviro.2021.06.003
19. Fischer W, Eron JJ, Holman W, Cohen MS, Fang L, Szewczyk LJ, et al. *Molnupiravir, an Oral Antiviral Treatment for COVID-19*. *medRxiv*. 2021. 10.1101/2021.06.17.21258639
20. Wahl A, Gralinski LE, Johnson CE, Yao W, Kovarova M, Dinno KH, 3rd, et al. *SARS-CoV-2 infection is effectively treated and prevented by EIDD-2801*. *Nature*. 2021;591(7850):451-7. 10.1038/s41586-021-03312-w
21. Holman W, Holman W, McIntosh S, Painter W, Painter G, Bush J, et al. *Accelerated first-in-human clinical trial of EIDD-2801/MK-4482 (molnupiravir), a ribonucleoside analog with potent antiviral activity against SARS-CoV-2*. *Trials*. 2021;22(1):561. 10.1186/s13063-021-05538-5
22. Malone B, Campbell EA. *Molnupiravir: coding for catastrophe*. *Nat Struct Mol Biol*. 2021;28(9):706-8. 10.1038/s41594-021-00657-8
23. Group RC. *Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. *Lancet*. 2020;396(10259):1345-52. 10.1016/S0140-6736(20)32013-4

24. Hoffmann M, Hofmann-Winkler H, Smith JC, Kruger N, Arora P, Sorensen LK, et al. *Camostat mesylate inhibits SARS-CoV-2 activation by TMPRSS2-related proteases and its metabolite GBPA exerts antiviral activity*. EBioMedicine. 2021;65:103255. 10.1016/j.ebiom.2021.103255
25. O'Connor S. *In patients hospitalized with COVID-19, adding azithromycin to usual care did not reduce 28-d mortality*. Ann Intern Med. 2021;174(6):JC64. 10.7326/ACPJ202106150-064
26. Pavlinac PB, Singa BO, Tickell KD, Brander RL, McGrath CJ, Amondi M, et al. *Azithromycin for the prevention of rehospitalisation and death among Kenyan children being discharged from hospital: a double-blind, placebo-controlled, randomised controlled trial*. Lancet Glob Health. 2021. 10.1016/S2214-109X(21)00347-8
27. Breining P, Frolund AL, Hojen JF, Gunst JD, Staerke NB, Saedder E, et al. *Camostat mesylate against SARS-CoV-2 and COVID-19-Rationale, dosing and safety*. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2021;128(2):204-12. 10.1111/bcpt.13533
28. Gunst JD, Staerke NB, Pahus MH, Kristensen LH, Bodilsen J, Lohse N, et al. *Efficacy of the TMPRSS2 inhibitor camostat mesilate in patients hospitalized with Covid-19-a double-blind randomized controlled trial*. EClinicalMedicine. 2021;35:100849. 10.1016/j.eclinm.2021.100849
29. Ahmad B, Batool M, Ain QU, Kim MS, Choi S. *Exploring the Binding Mechanism of PF-07321332 SARS-CoV-2 Protease Inhibitor through Molecular Dynamics and Binding Free Energy Simulations*. Int J Mol Sci. 2021;22(17). 10.3390/ijms22179124
30. Ramos-Guzman CA, Ruiz-Pernia JJ, Tunon I. *Computational simulations on the binding and reactivity of a nitrile inhibitor of the SARS-CoV-2 main protease*. Chem Commun (Camb). 2021;57(72):9096-9. 10.1039/d1cc03953a
31. Zhao MM, Yang WL, Yang FY, Zhang L, Huang WJ, Hou W, et al. *Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development*. Signal Transduct Target Ther. 2021;6(1):134. 10.1038/s41392-021-00558-8
32. Group RC, 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. 10.1056/NEJMoa2021436
33. 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. 10.1001/jama.2020.17023
34. Keller MJ, Kitsis EA, Arora S, Chen JT, Agarwal S, Ross MJ, et al. *Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19*. J Hosp Med. 2020;15(8):489-93. 10.12788/jhm.3497
35. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Jr., Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. *Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial*. Lancet Respir Med. 2021;9(7):763-72. 10.1016/S2213-2600(21)00160-0
36. Yu LM, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. *Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial*. Lancet. 2021;398(10303):843-55. 10.1016/S0140-6736(21)01744-X
37. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. *Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19*. N Engl J Med. 2021;384(9):795-807. 10.1056/NEJMoa2031994
38. Kalil AC, Stebbing J. *Baricitinib: the first immunomodulatory treatment to reduce COVID-19 mortality in a placebo-controlled trial*. Lancet Respir Med. 2021. 10.1016/S2213-2600(21)00358-1
39. Vannucchi AM, Mortara A, D'Alessio A, Morelli M, Tedeschi A, Festuccia MB, et al. *JAK Inhibition with Ruxolitinib in Patients with COVID-19 and Severe Pneumonia: Multicenter Clinical Experience from a Compassionate Use Program in Italy*. J Clin Med. 2021;10(16). 10.3390/jcm10163752

40. Anguiano-Alvarez VM, Maza-Larrea JA, Rosado-Hernandez FJ, Rojas-Velasco G, Izaguirre-Avila R. *Ruxolitinib-induced extreme thrombocytosis in a COVID-19 patient*. Blood Res. 2021. 10.5045/br.2021.2020245
41. Patoulas D, Doumas M, Papadopoulos C, Karagiannis A. *Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Rheumatol. 2021. 10.1007/s10067-021-05884-4
42. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. *Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia*. N Engl J Med. 2021;385(5):406-15. 10.1056/NEJMoa2101643
43. Group RC, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. *Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19*. N Engl J Med. 2020;383(21):2030-40. 10.1056/NEJMoa2022926
44. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. *A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19*. N Engl J Med. 2020;383(6):517-25. 10.1056/NEJMoa2016638
45. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M, Tebe C, Penafiel J, Tobias A, et al. *Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial*. Clin Infect Dis. 2020. 10.1093/cid/ciaa1009
46. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW, Bangdiwala AS, Abassi M, Lofgren SM, et al. *Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19 : A Randomized Trial*. Ann Intern Med. 2020;173(8):623-31. 10.7326/M20-4207
47. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerf B, Bartoszko J, Askie L, et al. *A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19*. BMJ. 2021;372:n526. 10.1136/bmj.n526
48. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG. *Development of a Minimal Physiologically-Based Pharmacokinetic Model to Simulate Lung Exposure in Humans Following Oral Administration of Ivermectin for COVID-19 Drug Repurposing*. J Pharm Sci. 2020;109(12):3574-8. 10.1016/j.xphs.2020.08.024
49. Bryant A, Lawrie TA, Fordham EJ. *Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines*. American Journal of Therapeutics, 28, e434-e460, July 2021. Am J Ther. 2021;28(5):e573-e6. 10.1097/MJT.0000000000001442
50. Kow CS, Merchant HA, Mustafa ZU, Hasan SS. *The association between the use of ivermectin and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis*. Pharmacol Rep. 2021. 10.1007/s43440-021-00245-z
51. Roman YM, Burela PA, Pasupuleti V, Piscocoy A, Vidal JE, Hernandez AV. *Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Clin Infect Dis. 2021. 10.1093/cid/ciab591
52. Group RC. *Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial*. Lancet. 2021;397(10289):2049-59. 10.1016/S0140-6736(21)00897-7
53. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. *Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial)*. BMJ. 2020;371:m3939. 10.1136/bmj.m3939
54. Bennett-Guerrero E, Romeiser JL, Talbot LR, Ahmed T, Mamone LJ, Singh SM, et al. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial*. Crit Care Med. 2021;49(7):1015-25. 10.1097/CCM.0000000000005066

55. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. *Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial*. JAMA. 2020;324(5):460-70. 10.1001/jama.2020.10044
56. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. *Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults*. N Engl J Med. 2021;384(7):610-8. 10.1056/NEJMoa2033700
57. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. *A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia*. N Engl J Med. 2021;384(7):619-29. 10.1056/NEJMoa2031304
58. Gupta T, Kannan S, Kalra B, Thakkar P. *Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials testing the safety and efficacy of convalescent plasma in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence-base for practise and implications for research*. Transfus Med. 2021. 10.1111/tme.12803
59. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. *A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19*. J Clin Invest. 2021;131(13). 10.1172/JCI150646
60. 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. 10.1001/jama.2021.0202
61. Dougan M, Azizad M, Mocherla B, Gottlieb RL, Chen P, Hebert C, et al. *A randomized, placebo-controlled clinical trial of bamlanivimab and etesevimab together in high-risk ambulatory patients with COVID-19 and validation of the prognostic value of persistently high viral load*. Clin Infect Dis. 2021. 10.1093/cid/ciab912
62. 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. 10.1056/NEJMoa2107934
63. Monk PD, Marsden RJ, Tear VJ, Brookes J, Batten TN, Mankowski M, et al. *Safety and efficacy of inhaled nebulised interferon beta-1a (SNG001) for treatment of SARS-CoV-2 infection: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Respir Med. 2021;9(2):196-206. 10.1016/S2213-2600(20)30511-7
64. Garcia-Garcia JA, Perez-Quintana M, Ramos-Giraldez C, Cebrian-Gonzalez I, Martin-Ponce ML, Del Valle-Villagran J, et al. *Anakinra versus Baricitinib: Different Strategies for Patients Hospitalized with COVID-19*. J Clin Med. 2021;10(17). 10.3390/jcm10174019
65. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, Gori A, Kyprianou M, Pickkers P, et al. *Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis*. Lancet Rheumatol. 2021. 10.1016/S2665-9913(21)00216-2
66. Group RC. *Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial*. Lancet. 2021;397(10285):1637-45. 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
67. Gordon AC, Angus DC, Derde LPG. *Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19*. Reply. N Engl J Med. 2021;385(12):1147-9. 10.1056/NEJMc2108482
68. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. *Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med. 2021;181(1):32-40. 10.1001/jamaintern-med.2020.6820

69. Rosas IO, Brau N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. *Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia*. N Engl J Med. 2021;384(16):1503-16. 10.1056/NEJMoa2028700
70. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. *Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med. 2021;181(1):24-31. 10.1001/jamainternmed.2020.6615
71. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. *Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial*. Lancet Respir Med. 2021;9(5):511-21. 10.1016/S2213-2600(21)00081-3
72. Stone JH, Investigators BBTT. *Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia*. Reply. N Engl J Med. 2021;384(15):1474. 10.1056/NEJMc2100217
73. Gupta S, Leaf DE. *Tocilizumab in COVID-19: some clarity amid controversy*. Lancet. 2021;397(10285):1599-601. 10.1016/S0140-6736(21)00712-1
74. Group WHOREAfC-TW, Shankar-Hari M, Vale CL, Godolphin PJ, Fisher D, Higgins JPT, et al. *Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis*. JAMA. 2021;326(6):499-518. 10.1001/jama.2021.11330
75. Temesgen Z, Burger CD, Baker J, Polk C, Libertin C, Kelley C, et al. *Lenzilumab Efficacy and Safety in Newly Hospitalized Covid-19 Subjects: Results from the Live-Air Phase 3 Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial*. medRxiv. 2021. 10.1101/2021.05.01.21256470

