
Covid-19-patienter på sjukhus – patientprofil, behandlingsmöjligheter och prognos

ERIK FORSBLOM OCH ASKO JÄRVINEN

Sars-cov-2-viruset påträffades i Wuhan i Kina hösten 2019 och spred sig snabbt globalt. WHO deklarerade i början av 2020 att covid-19 är en pandemi och i Finland togs den första covid-19-patienten in för sjukhusvård vid HUS (Helsingfors universitetssjukhus) i februari 2020. Fram till skrivande stund har det globalt och i Finland bekräftats 562 miljoner respektive 1,11 miljoner fall. Covid-19 smittar via dropp och kontakt. Även övriga smittvägar är i teorin möjliga (till exempel aerosolsmitta). Medianen för inkubationstiden låg på 4–5 dygn för det ursprungliga viruset, medan nya varianter uppvisat snabbare spridning och kortare inkubationstider. Inget enskilt symtom är patognomont för covid-19. Symtombilden varierande från symtomfrihet till svår viruspneumonit. Nationella och globala studier omfattande miljontals covid-19-patienter har fastställt ålder, underliggande sjukdomar och manligt kön som ledande riskfaktorer för sjukhusvård och prognos. Senhösten 2020 togs det första vaccinet i bruk i väst, och läkemedel såsom dexametason, remdesivir och tocilizumab har underlättat behandlingen av covid-19-patienter. De omfattande vaccineringarna har kraftigt minskat behovet av sjukhusvård och intensivvård samt sänkt mortaliteten. Intressant nog kvarstår väsentligen samma prognostiska riskfaktorer även bland vaccinerade, trots att vaccineringen på populationsnivå minskat risken för sjukhusvård och sänkt mortaliteten. Vid HUS har ett kvalitetsregister för covid-19-patienter, upprättat vid pandemiutbrottet, utgjort ett unikt instrument för uppföljning och forskning av covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården.

Covid-19-pandemin

Senhösten 2019 påträffades i Wuhanregionen i Kina ett nytt coronavirus, sars-cov-2 (severe acute respiratory syndrome) (1). Strax därefter spred sig coronaviruset globalt och den 11 mars 2020 deklarerade världshälsoorganisationen (WHO) pandemitillstånd (2). Fram till skrivande stund har det globalt och i Finland konstaterats 562 miljoner respektive 1,11 miljoner laboratoriebekräftade fall innefattande 6,4 miljoner respektive 5 012 dödsfall relaterade till sjukdomen covid-19 (3, 4). Den snabba uppkomsten av nya virusstammar, den påskyndade utvecklingen av effektiva vaccin och läkemedel samt en allt djupare förståelse av inflammationsprocesserna bakom viruset har bidragit till att covid-19-pandemin, såväl globalt som nationellt, varit ett ytterst dynamiskt händelseförlopp. Ett praktexempel på detta är den ofantliga mängd vetenskaplig litteratur som publicerats under de drygt två år

SKRIBENTERNA

Erik Forsblom, MD, är specialläkare i internmedicin och infektionssjukdomar och arbetar som specialläkare och forskare vid Infektionskliniken, HUS Inflammationscentrum. Han har forskat i *Staphylococcus aureus*-bakteriemi, hud- och mjukdelsinfektioner samt covid-19 och handleder två doktorsavhandlingar tillsammans med professor Asko Järvinen.

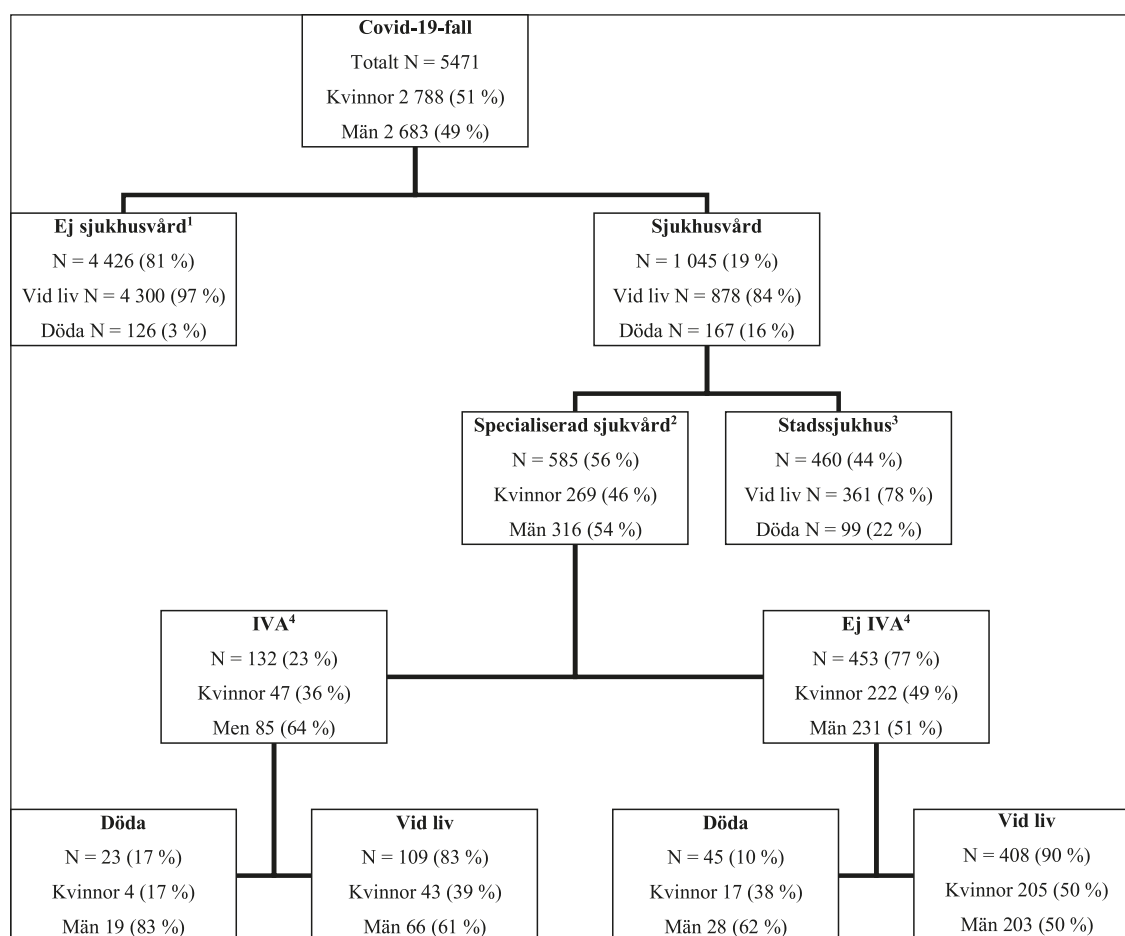
Asko Järvinen, MD, professor, är överläkare och linjeförord vid Infektionskliniken, HUS Inflammationscentrum. Han är specialläkare inom infektionssjukdomar, internmedicin och klinisk farmakologi.

som har gått sedan utbrottet av covid-19-pandemin. Det elektroniska arkivet för medicinska publikationer, PubMed, innehåller för

närvarande totalt 247 811 publicerade artiklar (5). Detta kan jämföras med totalt 7 278 publikationer om *Staphylococcus aureus* – en av de viktigaste bakterierna bakom blodförgiftning. Denna explosionsartade publiceringstakt gällande covid-19 utgör stora utmaningar för kliniker och forskare – navigerandet i denna litteratur kräver ödmjukhet. Vi kommer i denna översikt att ge en överblick över patientprofilen, behandlingsmöjligheterna och prognosen för patienter med sjukhusbehandlad covid-19. Forskningsdata presenteras från kvalitetsregistret för covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid Helsingfors universitetssjukhus (HUS) och jämförs med den vetenskapliga litteraturen.

Kvalitetsregistret för sjukhusbehandlad covid-19 vid HUS

Vårvintern 2020, strax efter utbrottet av covid-19-pandemin, beslöt Juha Tuominen, sjukhusdirektör på HUS, upprätta ett kvalitetsregister för samtliga patienter med covid-19 som behandlats inom den specialiserade sjukvården vid HUS. Syftet med kvalitetsregistret var att ge ledningen, klinikerna och forskningspersonalen möjlighet att följa hur sjukdomen utvecklas på patientnivå och bland patientgrupper samt hur den påverkar verksamheten vid HUS. Kvalitetsregistret utgör ett unikt instrument för uppföljning av och forskning kring covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården.



Figur 1. Flödesdiagram för den första vågen av covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid HUS från februari till juni 2020. 1. Patienter som vårdats hemma eller på långtidsboende. 2. Den specialiserade sjukvården (inklusive Helsingfors universitetssjukhus). 3. Stadssjukhus och/eller vårdavdelningar. 4. Intensivvårdsavdelning (IVA).

De första covid-19-sjukhuspatienterna

Det första covid-19-fallet i Finland konstaterades i slutet av januari 2020 och den första patienten inom HUS togs in för sjukhusvård den 28 februari 2020. Figur 1 beskriver fördelningen av patienter vårdade hemma, på stadssjukhus och vårdavdelningar samt inom den specialiserade sjukvården vid HUS under den första vågen av covid-19 från februari till juni 2020. HUS kvalitetsregister för covid-19 ger här en unik inblick i fördelningen av patienter i pandemins startskede, det vill säga före utvecklingen av nya virusstammar och tillgången till vaccin eller läkemedel för covid-19. Under den första covid-19-vågen kunde merparten (81 procent) av de infekterade behandlas hemma, medan 19 procent behövde vård inom den specialiserade sjukvården vid HUS eller vid stadssjukhusen och vårdavdelningar. Bland covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid kliniker inom HUS behövde drygt en femtedel vård på intensivvårdsavdelning (IVA), och både bland patienter med behov av IVA och bland dödsfallen var manligt kön klart överrepresenterat (6). Stort behov av intensivvård har varit kännetecknande för covid-19-pandemin och detta har varit orsaken till stränga restriktioner i samhället för att minska smittspridning. Under andra pandemivågen hösten 2020 behövde 0,5 procent av de infekterade vård på IVA i Sverige och 0,7 procent i Finland. Under en åtta veckors period blev 3,3 procent av befolkningen i Sverige och 0,4 procent av befolkningen i Finland infekterad, enligt statistik från smittskyddsmyndigheterna i bägge länder. Samtidigt var dödligheten i båda länderna 1,4 procent av de infekterade. Proportionen för IVA-behov är på hög nivå jämfört med vad som förutsetts i pandemi-beredskapsplanerna efter svininfluensan 2009–2010. Vidare har dödligheten överskridit alla farhågor inskrivna i beredskapsplaner för eventuella framtida pandemier. Intressant nog har under covid-19-pandemins gång innefattande nya virusstammar och utveckling av vaccin och läkemedel antalet covid-19-patienter som behöver sjukhusvård och IVA samt mortaliteten kraftigt minskat. Däremot har överrepresentationen av manligt kön bland patienter med sämre prognos inte minskat (7, 8, 9).

Covid-19 – vem behöver sjukhusvård?

Nationella, nordiska och globala studier och metaanalyser innefattande över 3 miljoner covid-19-patienter har fastställt stigande ålder (≥ 60 –65 år), underliggande sjukdomar och manligt kön som ledande riskfaktorer för sjukhusvård av covid-19 före tillgången till vacciner. Underliggande sjukdomar som ökar risken för sjukhusvård har varit exempelvis demens, maligniteter, kroniska lungsjukdomar, sömnapné och diabetes typ 2 (10, 11). Intressant nog har profilen för de personer som är i riskgruppen för såväl sjukhusbehandlad som IVA-behandlad covid-19 varit överraskande oförändrad, trots framkomsten av nya virusstammar och tillgång till immunskydd via vaccinering. Tabell 1 visar patientprofil, riskbeteende och underliggande faktorer med uppdelning enligt kön för covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid klinikerna inom HUS under den första pandemivågen våren 2020. Trots högre risk för en mera allvarlig form av covid-19 hos män är skillnaderna mellan män och kvinnor marginell i initialskedet: Gällande ålder, pensionsstatus och merparten av de underliggande sjukdomarna ses ingen statistiskt signifikant skillnad. Jämfört med kvinnor har män oftare en historia av rökning, kraftigare alkoholbruk, större förekomst av kranskärslsjukdom men lägre kroppsmasseindex (BMI), medan kvinnor oftare har astma och hypotyreos.

Direkt efter utbrottet av covid-19-pandemin påbörjades utvecklingen av vacciner. Senhösten 2020 togs det första vaccinet i bruk i västvärlden och efter det har ett stort antal nya vacciner blivit tillgängliga (12). De omfattande vaccineringarna har kraftigt minskat behovet av sjukhusvård och IVA men även sänkt mortaliteten. Intressant nog kvarstår hög ålder, underliggande sjukdomar och manligt kön som ledande faktorer för sjukhusvårdskrävande covid-19, trots vaccinationsstatus med minst 1–2 doser inom 14 dagar innan insjuknande bland 1,2–2,5 miljoner personer (8, 9, 13).

Den kliniska bilden

Covid-19-smittan sker via dropp eller kontakt. Även andra smittvägar är i teorin möjliga (till exempel aerosolsmitta) och forskning bedrivs för att utreda detta (14). Inkubationstiden för covid-19 är 2–14 dygn medan den hos merparten av patienterna ligger på 4–5 dygn

Tabell 1. Patientdemografi, riskbeteende och underliggande faktorer uppdelade enligt kön för den första vågen av covid-19-patienter vid HUS från februari till juni 2020. 1. Interkvartilavstånd. 2. Före covid-19. 3. Självständig (hemmaboende), icke självständig (boende på institution).

Patientdata	Parametrar	Manligt kön	Kvinnligt kön	Univariat analys	
	N (%)	N = 316 (54)	N = 269 (46)	OR (95 % CI)	p-värde
Demografi					
Ålder, år (median) ¹	57,0 (46,0–70,0)	58,5 (48,0–70,0)	57,0 (45,0–71,0)	---	0,432
Ålder ≥ 65 år	197 (34)	112 (35)	85 (32)	1,19 (0,84–1,68)	0,327
Pensionär	224 (38)	124 (39)	100 (37)	1,09 (0,78–1,53)	0,608
Normal funktionsförmåga ²	489 (84)	264 (84)	225 (84)	1,01 (0,65–1,57)	0,974
Ålder ≥ 65 och självständig ³	174 (30)	104 (33)	70 (26)	1,40 (0,97–2,00)	0,069
Ålder ≥ 65 och icke självständig ³	23 (4)	8 (3)	15 (6)	0,44 (0,18–1,05)	0,059
Ålder < 65 och självständig ³	384 (66)	202 (64)	182 (68)	0,85 (0,60–1,19)	0,343
Ålder < 65 och icke självständig ³	4 (1)	2 (1)	2 (1)	0,85 (0,12–6,06)	0,869
Kroppsmasseindex (BMI) > 30	136 (33)	58 (43)	78 (58)	0,44 (0,29–0,67)	< 0,001
Kroppsmasseindex (BMI) (median) ¹	28,0 (24,7–32,0)	27,5 (24,4–30,2)	29,8 (25,0–35,0)	--	< 0,001
Riskbeteende					
Aktiv rökare	31 (5)	18 (6)	13 (5)	1,09 (0,52–2,28)	0,822
Tidigare rökare	127 (22)	88 (28)	39 (15)	2,29 (1,47–3,56)	< 0,001
Betydande alkoholbruk	15 (3)	14 (4)	1 (< 0,5)	12,5 (1,64–95,8)	0,002
Drogmissbruk	2 (< 0,5)	1 (< 0,5)	1 (< 0,5)	0,87 (0,05–14,0)	0,923
Bakgrundsfaktorer					
Kardiovaskulära faktorer					
Hypertension	223 (38)	117 (37)	106 (39)	0,90 (0,65–1,26)	0,555
Diabetes mellitus	128 (22)	77 (24)	51 (19)	1,38 (0,93–2,06)	0,115
Kransartärsjukdom	37 (6)	27 (9)	10 (4)	2,41 (1,15–5,08)	0,017
Perifer arteroskleros	7 (1)	6 (2)	1 (< 0,5)	5,20 (0,62–43,5)	0,090
Neurologiska faktorer					
Tidigare stroke eller TIA	18 (3)	10 (2)	8 (1)	1,07 (0,42–2,74)	0,894
Demensdiagnos	31 (5)	16 (5)	15 (6)	0,91 (0,44–1,87)	0,783
Pulmonära faktorer					
Obstruktiv sömnapné	37 (6)	22 (7)	15 (6)	1,27 (0,65–2,50)	0,493
Pulmonär fibros	1 (< 0,5)	0	1 (< 0,5)	---	---
Astmadiagnos	95 (16)	29 (9)	66 (25)	0,31 (0,19–0,50)	< 0,001
Kroniskt obstruktiv lungsjukdom	15 (3)	8 (3)	7 (3)	0,98 (0,35–2,74)	0,957
Övriga faktorer					
Malignitet	48 (8)	29 (9)	19 (7)	1,33 (0,73–2,44)	0,353
HIV-infektion	3 (1)	1 (< 0,5)	2 (1)	0,43 (0,04–4,72)	0,471
Sköldkörtelunderfunktion	57 (10)	15 (5)	42 (16)	0,27 (0,15–0,50)	< 0,001
Njur- eller leversvikt (kronisk)	26 (4)	18 (6)	8 (3)	1,98 (0,85–4,62)	0,111
Predialystillstånd för njursvikt	9 (2)	6 (2)	3 (1)	1,72 (0,43–6,95)	0,443
Immunosuppressivt tillstånd	41 (7)	21 (7)	20 (7)	0,89 (0,47–1,68)	0,709
Koagulopati	39 (7)	22 (7)	17 (6)	1,12 (0,58–2,16)	0,756

(median) för det ursprungliga viruset. Sedan början av 2021 har nya förändrade virusvarianter varit alltmer snabbt spridda med kortare inkubationstid. Inget enskilt symtom är patognomont för covid-19 och den kliniska symtombilden är heterogen varierande från fullständig symtomfrihet eller lindriga respiratoriska infektionssymtom med feber till svår viruspneumonit och akut respiratorisk ventilationsinsufficiens som kräver mekaniskt ventilationsstöd. Symtomutvecklingen kan grovt sett kategoriseras i fyra stadier (15):

1. Lindriga respiratoriska infektionssymtom, feber samt led- och muskelvärk.
2. Tilltagande utmattning, andnöd och radiologisk viruspneumonit.

3. Försämrat kliniskt tillstånd, cytokinstorm och hyperinflammatorisk respons med vaskulopati och mikrotrombotisering av lungvävnad med möjlig påföljande chocklunga (ARDS, acute respiratory distress syndrome) och DIK (disseminerad intravasal koagulation), sepsis samt akut njur- eller hjärtsvikt eller båda.
4. Tudelad utvecklingspotential: tillfrisknande eller snabbt försvagat tillstånd och död.

Den kliniska bilden, risken för IVA och komplikationer vid covid-19 dikteras väsentligen av samma parametrar som dikterar risken för sjukhusvård (se ovan). Hög ålder (≥ 60–65 år),

underliggande sjukdomar och manligt kön är även här ledande riskfaktorer för ett svårare sjukdomsförlopp. Detta betyder att samma riskfaktorer kvarstår, även om vaccineringen totalt sett på populationsnivå minskar risken för behov av sjukhusvård och intensivvård (8, 9, 13). Vidare finns det tecken som tyder på att vaccinets effekt möjligen avtar något snabbare dels hos män än hos kvinnor, dels hos äldre än hos yngre personer, vilket delvis förklarar den ökade risken för svår sjukdom hos ålderstigna och personer av manligt kön även efter vaccination (16). Det har visat sig att sars-cov-2 genomgår en snabb utveckling, vilket möjliggör uppkomst av nya virusvarianter med möjligheten att kringgå tidigare uppbyggt immunsvår via vaccinering eller tidigare infektion. De nya virustyperna har haft mutationer i spikproteinet, vilket är av väsentlig betydelse i initialskedet av infektionen och för virusets möjligheter att fästa på slemhinnan samt spelar en tydlig roll i sjukdomsbilden. Jämfört med virusvarianten delta (huvudsaklig virusvariant sedan sommaren 2021) kopplas virusvarianterna i omikrongruppen

(sedan årsskiftet 2021–2022 i Finland) till betydligt lägre risk för svår sjukdomsbild med viruspneumonit, mindre behov av intensivvård och lägre mortalitet. En intressant iakttagelse är att patienter som uppsöker akuten med virusvarianten omikron är yngre, har mindre kroppsmasseindex (BMI), är oftare vaccinerade och uppvisar lindrigare symtom vid insjuknandet i jämförelse med patienter som har virusvarianten delta (17).

Med hjälp av HUS kvalitetsregister för covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården har vi kunnat jämföra svårighetsgraden, behovet av IVA och komplikationer hos icke-vaccinerade män jämfört med icke-vaccinerade kvinnor. Tabell 2 presenterar behandlingstider, komplikationer och prognoser för covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid HUS under den första covid-19-pandemivågen våren 2020. Resultaten visar tydligt hur mycket mer dramatiskt sjukdomsbilden är hos män än hos kvinnor. Män har mer behov av IVA, längre IVA-vårdtid, fler komplikationer i form av exempelvis lungemboli och dialysbehov samt högre mortalitet (6).

Tabell 2. Behandlingstider, komplikationer och prognoser för covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid HUS våren 2020. 1. Standardavvikelse och interkvartilavstånd. 2. Ändrad liggställning (magläge), d.v.s. prone treatment. 3. ECMO, extracorporeal membrane oxygenation. 4. Inflammatoriska radiologiska lungförändringar.

Patientdata	Parametrar N (%)	Manligt kön N = 316 (54 %)	Kvinnligt kön N = 269 (46)	Univariat analys	
				OR (95 % CI)	p-värde
Sjukhusvistelse, längd					
Dagar, medeltal (± SD) ¹	10,0 ± 11	11,7 ± 13	8,0 ± 8	---	< 0,001
Dagar, median ¹	7,0 (3,0 - 12,0)	7,0 (3,0-14,0)	6,0 (3,0-10,0)	---	< 0,001
Intensivvårdsavdelning, längd					
Dagar, medeltal (± SD) ¹	13,8 ± 11	16,8 ± 11	8,4 ± 6	---	< 0,001
Dagar, median ¹	12,5 (5,0 - 18)	15,0 (8,0-23,5)	7,0 (3,0-13,0)	---	< 0,001
Tidsintervaller					
Från symtom till diagnos, dagar, medeltal (± SD) ¹	5,6 ± 5	6,1 ± 5	5,0 ± 5	---	0,005
Från diagnos till sjukhusvård, dagar, medeltal (± SD) ¹	2,5 ± 6	1,9 ± 6	3,3 ± 7	---	0,008
Från symtom till sjukhusvård, dagar, medeltal (± SD) ¹	8,1 ± 7	8,0 ± 7	8,3 ± 8	---	0,603
Från symtom till död, dagar, medeltal (± SD) ¹	18,4 ± 13	21,2 ± 15	12,4 ± 6	---	0,001
Intensivvårdsavdelning					
Vård	132 (23)	85 (27)	47 (17)	1,74 (1,16–2,30)	0,007
Mekanisk ventilering	109 (19)	77 (24)	32 (12)	2,39 (1,52–3,74)	< 0,001
Ändrad liggställning ²	72 (12)	50 (16)	22 (8)	2,11 (1,24–3,59)	0,005
ECMO-behandling ³	0	0	0	---	---
Komplikationer					
Sepsis, misstänkt eller bekräftad	13 (2)	11 (4)	2 (1)	4,82 (1,06–21,9)	0,025
Inflammatoriska lungvävnadsförändringar ⁴	463 (79)	261 (83)	202 (75)	1,57 (1,05–2,35)	0,026
Akut lungemboli, bekräftad	19 (3)	16 (5)	3 (1)	4,73 (1,36–16,4)	0,007
Akut hjärtsvikt, bekräftad	10 (2)	7 (2)	3 (1)	2,01 (0,51–7,85)	0,306
Akut dialysbehandling	16 (3)	15 (5)	1 (< 0,5 %)	13,4 (1,75–102)	0,001
Cerebrovaskulär insult	3 (1)	2 (1)	1 (< 0,5 %)	1,71 (0,15–18,9)	0,659
Mortalitet					
Inom 3 dagar	7 (1)	4 (1)	3 (1)	1,14 (0,25–5,12)	0,867
Inom 7 dagar	25 (4)	18 (6)	7 (3)	2,26 (0,93–5,49)	0,065
Inom 28 dagar	62 (11)	41 (13)	21 (8)	1,76 (1,01–3,06)	0,043
Inom 90 dagar	68 (12)	47 (15)	21 (8)	2,06 (1,20–3,55)	0,008

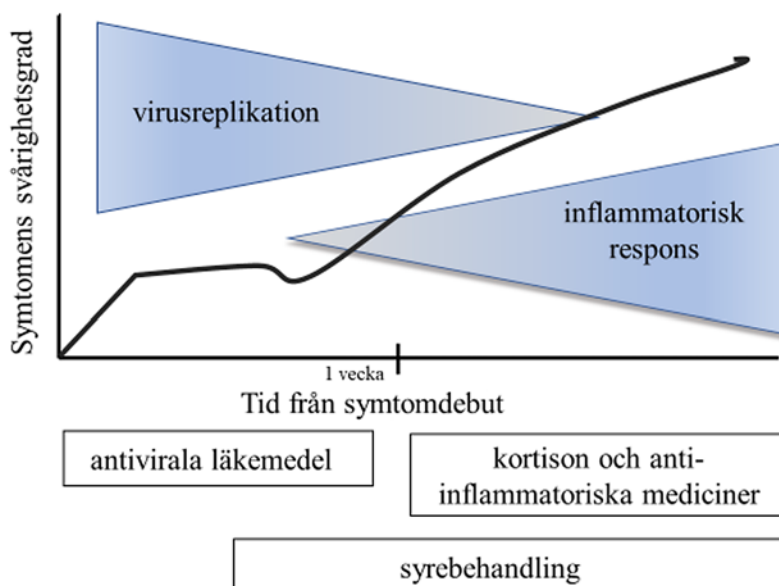
Behandling av covid-19-patienter på sjukhus

1. Covid-19-patienter uppsöker sjukhus i genomsnitt sju dagar efter utbrott av symptom, oftast på grund av ökad andnöd. I det skedet är antivirala läkemedel ineffektiva. Symtomen orsakas då främst av kroppens inflammatoriska försvarsprocess och behandlingen baserar sig närmast på att dämpa de inflammatoriska processerna, stödja andningsfunktionen och förebygga komplikationer (figur 2). Här behandlas den behandling som erbjuds intagna covid-19-patienter utanför IVA (behandlas i en annan artikel i detta nummer). För intagna sjukhusvårdade covid-19-patienter består behandlingen av stöd för fysiologiska funktioner, till exempel tilläggsyre och rehydrering.
2. Symtomlindring, såsom antipyretisk och analgetisk medicinering.
3. Komplikationsförebyggande åtgärder, såsom trombosprofylax.
4. Förebyggande av eventuella brister (t.ex. D-vitaminbrist).

5. Antivirala, steroidbaserade och antireumatiska läkemedel.
6. Behandling av sekundära infektioner, till exempel sekundär pneumoni.

Fysiologiska stödmedel och symtomlindring

Återställande av eventuell vätskebrist (rehydrering med t.ex. Na-09 %, Na09 %-G5 eller Ringervätska) och antipyretisk medicinering (främst paracetamol) utgör en av grunderna för avdelningsvården. Vätskebalansen följs upp genom kontroll av diures och kroppsvikt samt med eventuell vätskelista för att undvika övervätskning och dekompenisering. Som antipyretiskt läkemedel är paracetamol att föredra (förutsatt att levertransaminaserna ej är stegrade). Den antipyretiska behandlingen är viktig eftersom hög feber kan försämra allmäntillståndet, och allt som oftast ökar syrebehovet och förvärrar därigenom eventuell andnöd. Som antipyretiskt läkemedel har det avrått från NSAID (icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel), bland annat ibuprofen, även om direkta kontraindikationer inte torde



Figur 2. Virusreplikation och inflammatorisk respons i förhållande till debut och svårighetsgrad för symptom under första och andra veckan av covid-19-infektion. Den virala replikationen ger symptom i början, medan försämrat allmäntillstånd med tilltagande andnöd vanligtvis tillstöter omkring 7 dagar efter symptomdebut och närmast beror på kroppens inflammatoriska försvarsprocesser. Tidpunkten för behandlingsmöjligheter visas nedan. Figuren baserar sig på Siddiqi et al. J, Heart Transplant 2020.

föreligga (18). Tilläggssyre utgör en annan viktig fysiologisk stödfunktion och fungerar även som måttstock för sjukdomstillståndet. Sjukhusvårdade patienter (icke-IVA) ges vid behov tilläggssyre via näsgrimpa eller syrgasmask. Som riktlinje inom den specialiserade sjukvården vid HUS gäller att tilläggssyre via 40 procents ventilationsmask kan administreras utanför IVA. Om syrebehovet överskrider krävs en bedömning av överföring till IVA.

Trombosprofylax

Covid-19 orsakar ett inflammatoriskt tillstånd med påföljande aktivering av koagulationskaskader. Koaguleringsstendensen och aktiveringen ökar kraftigt risken för djupa ventromboser och lungembolier. I vissa studier påträffas djupa ventromboser och lungemboli hos upp till 30 procent av svårt sjuka covid-19-patienter (19). Klinikerna bör vara speciellt uppmärksamma på lungemboli, eftersom eventuell lungemboli och därav orsakad andnöd kan dölja sig bakom övriga orsaker till andnöd vid covid-19 (såsom viruspneumoni, sekundär bakteriell pneumoni, försämring av eventuella bakomliggande kroniska sjukdomar såsom astma och hög feber). Förutom ökad risk för lungemboli kan en kritisk covid-19 ge upphov till mikrotromboser i lungvävnadens kapillärer med påföljande DIK (disseminerad intravasal koagulation) och multipel organsvikt (20). Trombosrisken och dess behandling beskrivs närmare i en artikel av professor Riitta Lassila i detta nummer. Som trombosprofylax ges i första hand lågmolekylärt heparin (LMWH, low molecular weight heparin) till alla sjukhusvårdade covid-19-patienter, förutsatt att inga kontraindikationer föreligger (21). I andra länder som bland annat Sverige har även nya orala antikoagulantia använts.

Förebyggande av D-vitaminbrist

Tidigt under covid-19-pandemin presenterades studier som visade ett samband mellan D-vitaminbrist och högre risk för en mer allvarlig form av covid-19 och sämre prognos. Senare har ett samband (dock ej statistiskt signifikant) mellan låg D-vitaminhalt och covid-19-prognos bekräftats via metaanalys (22). Administrering av D-vitamin till sjukhuspatienter har dock inte visat sig påverka sjukdomsförloppet. Trots detta har D-vitamin-tillskott rutinmässigt administrerats till sjuk-

husvårdade covid-19-patienter enligt kroppsmasseindex: 20 mikrogram x 1/dygn (BMI < 30) och 50 mikrogram x 1/dygn (BMI ≥ 30).

Steroidbaserade läkemedel och dexametason

Allvarlig covid-19 domineras av pneumoniska processer med alveolär skada, inflammatoriska lunginfiltrat och mikrotrombotiska förändringar i lungvävnaden. Den fysiologiska hyperinflammatoriska responsen vid covid-19 anses vara en huvudorsak till de betydande organskadorna vid covid-19. Vid covid-19-pandemins utbrott och under de påföljande sex månaderna var inställningen till glukokortikoider avvisande på grund av direktiv som avrådde från användning eller betraktade dem som direkt kontraindicerade (23). Studien RECOVERY visade att patienter med svår covid-19 (behov av ventilering eller tilläggssyre) uppnådde förbättrad prognos med dexametasonbehandling. Förbättrad prognos konstaterades hos patienter med behov av tilläggssyre eller mekanisk ventilation, men inte vid lindrigare sjukdomsformer (24). Detta har tolkats så att glukokortikoidbehandling inte bör ges förrän patientens tillstånd försämras och syrebehovet ökar. Dexametasonbehandling är idag en väletablerad behandlingsform för noggrant utvalda covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid HUS enligt följande indikationer:

1. Sekundär bakteriell infektion och pneumoni är utesluten.
2. Tillståndet försämras, behovet av tilläggssyre ökar och minst 7 dygn har gått sedan symtomdebut.

I studien RECOVERY användes dexametason 6 mg per dygn fram till utskrivning från sjukhuset eller i totalt högst 10 dygn, men liknande respons uppnås troligen med andra glukokortikoidbehandlingar med jämförbar dosering. Positiv effekt av glukokortikoidbehandling har sedan gett anledning att pröva andra immunosupprimerande medel vid behandling av svår covid-19.

Interleukin-6-antagonister (tocilizumab)

Kritiskt sjuka covid-19-patienter uppvisar hyperinflammatoriska tillstånd med förhöjda inflammationsparametrar och proinflammatoriska cytokiner (t.ex. interleukin-6). Härav hypotesen att blockeringar av dessa inflam-

matoriska kaskader möjligen förhindrar en svårare sjukdomsprogression. Bland interleukin-6-antagonister har tocilizumab ägnats mest uppmärksamhet. Vid en metaanalys omfattande totalt 27 RCT-studier med över 10 000 sjukhusvårdade covid-19-patienter var den totala mortaliteten lägre för patienter som erhållit tocilizumab jämfört med placebo (25).

De internationella riktlinjerna för tocilizumab är följande [26]:

1. För kritiskt sjuka covid-19-patienter vars syresättning försämras trots ökat tilläggssyre.
2. I enskilda fall även för covid-19-patienter med markant stegrade inflammatoriska parametrar och vars syresättning gradvis försämras trots ökat tilläggssyre i situationer där dexametason administrerats.
3. Kontraindikationer: oklar eller okontrollerad sekundär infektion (annan än covid-19), administrerad JAK-hämmare (t.ex. baricitinib) eller risk för gastrointestinal perforation, betydande blodbildsförändringar eller förhöjda levervärden.

Baricitinib, tofacitinib och JAK-hämmare

Baricitinib och tofacitinib är januskinashämmare (JAK-hämmare), vars främsta indikation är ledgångsreumatism. Förutom immunmodulerande verkningsmekanismer har de en viss antiviral effekt. I en multinationell placebokontrollerad RCT-studie visade sig baricitinib, adderad till standardbehandling, minska mortaliteten vid 28 dagars uppföljning (8,1 procent versus 13,1 procent mot placebo) (27) och motsvarande resultat uppnåddes hos patienter med mekanisk ventilering eller ECMO-behandling (28). Baricitinib kunde även i vissa fall orsaka mindre biverkningar eller komplikationer än glukokortikoidbehandling. De internationella riktlinjerna för baricitinib (eller tofacitinib, om baricitinib inte finns att tillgå) är följande (29):

1. Patienter vars syresättning försämras trots ökat tilläggssyre, trots noninvasiv ventilering eller trots insättning av dexametason.
2. Patienter med behov av mekanisk ventilering eller ECMO-behandling, när interleukin-6-antagonisten tocilizumab inte finns att tillgå (se ovan).
3. Dosreduktion vid njursvikt och glomerulär filtrering < 15 ml/min är en kontraindikation.
4. Bör administreras med stor försiktighet hos immunsupprimerade.

5. Bör inte användas parallellt med IL-6-antagonister (t.ex. tocilizumab).

6. Kan användas parallellt med antiviral remdesivir (se nedan).

Den internationellt rekommenderade doseringen för baricitinib är 4 mg per oralt per dygn i 14 dygn. Inom den specialiserade sjukvården vid HUS används inte baricitinib (eller tofacitinib) på de internmedicinska avdelningarna eller lungavdelningarna med covid-19 som behandlingsindikation.

Interleukin-1-antagonist (anakinra)

Interleukin-1-antagonisten anakinra har visat sig vara prognosförbättrande hos patienter med förhöjda inflammationsmarkörer redan innan behov av syrebehandling eller påbörjad steroidbehandling (30). Rekommendationen är att trots detta påbörja anakinra först efter sju dagar från symtomdebut. Anakinra är vanligtvis väl tolererad och ökar inte nämnvärt risken för infektioner. Trots att det än så länge inte finns några forskningsresultat att tillgå kunde anakinra troligtvis användas även hos äldre patienter med covid-19 redan vid ankomst till sjukhuset.

Antivirala läkemedel

Remdesivir, en nukleotidanalogue, var det första antivirala läkemedlet som infördes mot sars-cov-2. Remdesivir utvecklades primärt mot C-hepatitvirus och har även prövats mot ebolavirus. Det har direkt antiviral effekt på sars-cov-2 in vitro.

Vid covid-19-pandemins utbrott var den möjliga nyttan av remdesivir ifrågasatt. Två metaanalyser omfattande över 7 000 patienter påvisade ingen minskning i mortalitet eller något minskat behov av mekanisk ventilering jämfört med placebobehandling, när remdesivir hade påbörjats i genomsnitt flera dagar efter symtomdebut (31, 32). När remdesivir påbörjats tidigare har det påvisats att vissa covid-19-patientgrupper kan gynnas av remdesivir.

I studien ACTT, en multinationell placebokontrollerad RCT-studie omfattande totalt 1 062 sjukhusvårdade svårt sjuka covid-19-patienter, resulterade remdesivir jämfört med placebo i snabbare tillfrisknande med en median på 10 dygn versus 15 dygn samt lägre mortalitet (4,0 procent vs 12,7 procent) för patienter med tilläggssyre. Däremot sågs ingen effekt hos patienter med höglödessyrgas,

invasiv eller noninvasiv ventilering (33). Remdesivir har också avsevärt minskat behovet av sjukhusvård om läkemedlet har påbörjats tidigt, inom 7 dygn efter symtomdebut, på högriskpatienter (ålder > 60 år, övervikt eller allvarliga sjukdomstillstånd) (34). Remdesivir har använts olika i olika länder. Användningen har varit allmän i USA, och i exempelvis Danmark har läkemedlet getts till de flesta sjukhuspatienter med covid-19.

Vid HUS används remdesivir i profylaktiskt syfte enligt följande indikationer:

1. Kraftigt immunosupprimerade patienter: organtransplanterade, aktiv cancerbehandling (med till exempel cytostatika eller stamcellstransplantation) samt övriga allvarliga immunbristtillstånd.
2. Påbörjas efter laboratoriebekräftad diagnos men senast 7 dygn efter symtomdebut.
3. Kontraindikationer: graviditet, amning, förhöjda transaminaser och nedsatt glomerulär filtrering < 30 ml/min eller radiologiska pneumonitförändringar.

Orala antivirala läkemedel

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) och molnupiravir

Hösten 2021 introducerades två nya orala antivirala covid-19-läkemedel i USA. Indikationen är hemmavårdad lindrig eller måttlig covid-19, där patienten på grund av underliggande faktorer anses löpa risk att drabbas av allvarlig covid-19. Nirmatrelvir är en sars-cov-2-proteashämmare och ritonavir är en HIV-1-proteashämmare som inte har effekt på sars-cov-2 men fungerar som en kraftig CYP3A4-enzymhämmare och därmed även hindrar nedbrytning av många andra läkemedel. Molnupiravir är en nukleosidanalogue. Båda preparaten bör påbörjas inom 5 dygn efter symtomdebut och behandlingen pågår i 5 dygn.

Båda läkemedlen har undersökts på riskgrupper med sannolikt ökad risk för sjukhusintag vid covid-19. Både nirmatrelvir/ritonavir och molnupiravir har minskat den absoluta risken för sjukhusvård till under hälften och den relativa risken med upp till över 80 procent enligt läkemedelsbolagets uppgifter om resultatet (35, 36, 37). Båda läkemedlen har mycket få biverkningar men de bör påbörjas så snabbt som möjligt efter symtomdebut för att uppnå maximal effekt. Detta ställer krav på hälsovårdssystemet som måste

tillhandahålla snabb testning och smidig läkemedelsdistribution, vilket även medför kostnader. Antalet patienter som bör behandlas för att förhindra sjukhusintag (NNT, number needed to treat) uppgår till mellan 10 och 50 även inom riskgrupperna. Därmed stiger de direkta läkemedelskostnaderna till 5 000–25 000 euro för varje förhindrad sjukhusperiod. Motsvarande kostnadsberäkningar bör utföras även gällande testning och distribution av dessa läkemedel. Ritonavirkomponenten i nirmatrelvir/ritonavir är en kraftig hämmare av cytokromal läkemedelsmetabolism med otaliga läkemedelsinteraktioner. Detta kräver att en erfaren läkare bedömer risken för eventuella interaktioner med andra läkemedel som patienten använder. Det i sin tur betyder att dessa läkemedel knappast når någon utbredd användning, utan de kommer att ges till patientgrupper med signifikant risk för svår covid-19. Paxlovid har införts i Finland och används för närvarande för cancerpatienter, patienter med svår immunbrist, ovaccinerade personer med underliggande sjukdomar som ökar risken för svår covid-19 samt hemmaboende personer över 80 år som inte har fått fyra vaccindoser. Molnupiravir har inte dessa läkemedelsinteraktioner och användningen kunde underlättas trots ekonomiska konsekvenser för samhället. Än så länge har molnupiravir inte försäljningstillstånd i EU men tillstånd väntas komma hösten 2022.

Konvalescentplasma och monoklonala antikroppar

Konvalescentplasma samlat från covid-19-patienter som tillfrisknat samt monoklonala antikroppar har visat sig vara effektiva om de påbörjas i ett tidigt skede av sjukdomsförloppet (strax efter symtomdebut). En utmaning med dessa behandlingsmetoder är den snabba uppkomsten av nya virusstammar, vilket lett till att monoklonala antikroppar och konvalescentplasma snabbt blir ineffektiva.

Ineffektiva behandlingsmetoder som har fått mycket publicitet

Kombinationen ritonavir och lopinavir (Kaletra). De antiretrovirala proteashämmarna ritonavir och lopinavir är väletablerade läkemedel för HIV/AIDS. Tidigt under covid-19-pandemin väcktes förhoppningar om att dessa preparat potentiellt kunde ha en gynnsam inverkan på sjukdomsförloppet hos såväl

hemnavårdade och sjukhusvårdade covid-19-patienter. Detta grundade sig på positiva erfarenheter från behandling av sars-cov-1 och mers (38). Dessvärre påvisade en robust RCT-studie från 2020 att ritonavir/lopinavir-preparatet inte förbättrar vare sig den kliniska progressionen eller prognosen (39).

Antireumatiska läkemedel

Klorokin och hydroxiklorokin är väl etablerade antireumatiska medel och malarialäkemedel. De uppvisar även antivirala och immunmodulerande effekter in vitro. Tidigt under covid-19-pandemin utforskades dessa två preparat i kombination med makrolidantibiotika i en större observationsstudie (40). Såväl denna studie som senare studier och en omfattande metaanalys kunde inte uppvisa någon positiv inverkan på sjukdomsprogression eller prognos vid covid-19 eller som profylax för covid-19 (40, 41). Däremot kopplades läkemedlen till kardiiovaskulära toxiska biverkningar och förlängd QT-tid i EKG med potentiellt skadliga arytmier.

Antiparasitpreparat

Det orala antiparasitmedlet ivermektin uppvisar förmåga att förhindra replikering av sars-cov-2-viruset in vitro och därför har det föreslagits att tidigt påbörjad ivermektinbehandling kunde förebygga en svårare covid-19-infektion. De studier som undersökt ivermektin hos covid-19-patienter är dessvärre få och småskaliga, och för tillfället finns det inte grund för att rekommendera ivermektin som profylax eller behandling av covid-19 (42).

Behandling av sekundära infektioner, till exempel sekundär pneumoni

Hos sjukhusvårdade covid-19-patienter påträffas vanligtvis symtom och kliniska fynd innefattande feber, andnöd, nedsatt syresättning, hosta och förhöjda infektionsparametrar och vid auskultering av lungor ofta fynd som tyder på inflammation. Vid röntgenundersökning ses radiologiska inflammationsförändringar i upp till 79 procent av fallen (6). Det är inte alltid lätt att skilja mellan

Tabell 3 a–b Parametrar predikterande 90 dagars mortalitet hos covid-19-patienter med bekräftad covid-19 och behandlade inom den specialiserade sjukvården vid HUS under den första vågen av covid-19 våren 2020. Patienter kategoriserade enligt hela patientkohorten (N = 585) och behov av intensivvård (N = 132).

Tabell 3a

Samtliga patienter N = 585	Univariat analys				Multivariat analys	
	Död	Vid liv	OR (95 % CI)	p-värde	OR (95 % CI)	p-värde
	N = 68 (12)	N = 517 (88)				
Demografi						
Manligt kön	47 (69)	269 (52)	2,06 (1,20–3,60)	0,008	2,37 (1,22–4,59)	0,011
Ålder*	79 (69–84)	56 (45–66)	2,44 (1,96–3,04)	< 0,001	2,04 (1,56–2,66)	< 0,001
Avsaknad av underliggande sjukdomar	6 (9)	191 (37)	0,17 (0,07–0,39)	< 0,001	0,47 (0,16–1,41)	0,181
Hypertension	37 (54)	186 (36)	2,12 (1,28–3,54)	0,003	0,71 (0,35–1,44)	0,348
Diabetes mellitus	23 (34)	105 (20)	2,01 (1,16–3,46)	0,011	1,07 (0,53–2,15)	0,849
Kransartärsjukdom	13 (19)	24 (5)	4,86 (2,34–10,1)	< 0,001	1,55 (0,64–3,79)	0,335
Demensdiagnos	17 (25)	14 (3)	11,9 (5,58–25,7)	< 0,001	3,00 (1,18–7,68)	0,022
Malignitetsdiagnos	17 (25)	31 (6)	5,23 (2,71–10,1)	< 0,001	2,94 (1,31–6,59)	0,009
Immunsuppression	10 (15)	31 (6)	2,70 (1,26–5,79)	0,008	1,73 (0,68–4,38)	0,251

Tabell 3b

Intensivvårdsavdelning N = 132	Univariat analys				Multivariat analys	
	Död	Vid liv	OR (95 % CI)	p-värde	OR (95 % CI)	p-värde
	N = 23 (17)	N = 109 (83)				
Demografi						
Manligt kön	19 (83)	66 (61)	3,09 (0,99–9,72)	0,045	2,28 (0,65–8,01)	0,200
Ålder*	70 (57–78)	58 (49–66)	1,94 (1,26–3,00)	0,003	1,64 (1,01–2,67)	0,045
Malignitetsdiagnos	6 (26)	5 (5)	7,34 (2,02–26,7)	0,001	3,32 (0,79–13,9)	0,101
Mekanisk ventilering	22 (96)	81 (74)	7,61 (0,98–59,0)	0,025	4,46 (0,53–37,3)	0,168
Dialysbehandling	2 (10)	11 (11)	0,85 (0,18–4,11)	0,838	0,72 (0,13–3,98)	0,707

covid-19-symtom och fynd från en bakteriell pneumoni. Rutinmässigt kräver behandling av covid-19 inte antibiotika. Vid misstanke om sekundär bakteriell pneumoni påbörjas dock vanligtvis cefuroxim intravenöst.

Prognosfaktorer för sjukhusvårdad covid-19

Trots den stora mängden forskningresultat som publicerats sedan covid-19-pandemin utbröt har prognosfaktorerna exempelvis för behov av IVA och för mortalitet varit överraskande oförändrade. Två stora metaanalyser och systematiska översiktsanalyser (43, 44) har fastställt hög ålder (> 60–65 år), manligt kön och komorbiditeter som ledande riskfaktorer för såväl IVA-behov som mortalitet. Intressant nog kvarstår hög ålder och komorbiditet men även manligt kön fortfarande som betydande mortalitetsfaktorer hos vaccinerade personer, även om vaccineringsarna kraftigt minskat mortaliteten för covid-19 (7–9, 13).

Vi har tillämpat HUS kvalitetsregister för covid-19-patienter och utvärderat de prognosfaktorer som dikterade mortaliteten våren 2020, det vill säga innan vacciner infördes och effektiva covid-19-läkemedel hade tagits fram och blivit kända. Tabell 3a och 3b visar mortalitetsfaktorerna för dels hela patientkohorten, dels enbart IVA-patienter. Resultaten är i linje med de resultat som internationella studier och metaanalyser presenterat. Även inom HUS kvalitetsregister för sjukhusvårdade covid-19-patienter ser vi att stigande ålder, manligt kön och vissa underliggande sjukdomar såsom demens förutspår sämre prognos (tabell 3a). När enbart IVA-patienter inkluderas kvarstår intressant nog enbart ålder som prognostisk faktor (tabell 3b).

Under den första vågen av covid-19-pandemin våren 2020 (innan tillgång till vacciner och läkemedel mot covid-19 fanns) var den totala mortaliteten för sjukhusvårdade covid-19-patienter inom den specialiserade sjukvården vid HUS vid 7-, 28- och 90-dagarsuppföljning 4 procent, 11 procent respektive 12 procent. För motsvarande covid-19-patienter med IVA-behandling var mortaliteten 17 procent.

Under samma tidsperiod varierade mortaliteten mellan 21 och 24 procent för sjukhusvårdade och mellan 24 och 47 procent för IVA-vårdade covid-19-patienter (45, 46). Dessa data ger inte en riktig bild av pandemins verkningar eftersom endast 12 procent dog på

sjukhusen inom HUS, medan 22 procent dog på stadssjukhusen och hälsovårdscentralernas vårdavdelningar. Pandemin har således inneburit en stor belastning för primärvården samtidigt som den specialiserade sjukvården fått betydligt mer uppmärksamhet i offentligheten.

Erik Forsblom
erik.forsblom@helsinki.fi

Asko Järvinen
asko.jarvinen@helsinki.fi

*Erik Forsblom, inga bindningar.
Asko Järvinen fungerar som medlem i FPA:s socialmedicinska utskott, Läkemedelsskadenämnden, Läkemedelssektionen för Tjänstutbudet inom hälso- och socialvården. Han har erhållit föreläsningssarvode från Astellas och Gilead samt konsultationsarvoden från Biomerieux, Gilead, GSK, MSD, Roche, Sanofi och Sobi. Han har deltagit i en vetenskaplig kongress utsänd av sin arbetsgivare så att Octapharma har stått för kostnaderna.*

Referenser

1. Jin, Y, Yan, H, Ji, W, et al. Virology, epidemiology, pathogenesis and control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:32.
2. World Health Organization. Rolling updates on COVID-19; <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>.
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard: <https://covid19.who.int/>.
4. Varmistetut COVID-19 tapaukset Suomessa. THL. <https://thl.fi/fi/tilastot-ja-data/aineistot-ja-palvelut/avoinin-data/varmistetut-koronatapaukset-suomessa-COVID-19->
5. PubMed Search. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=COVID-19>.
6. Forsblom E, Silén S, Kortela E, et al. Male predominance in disease severity and mortality in a low COVID-19 epidemic and low case-fatality area - a population-based registry study. *Infect Dis*. 2021;53:789-99.
7. Hippisley-Cox J, Ac Coupland C, Mehta N, et al. Risk prediction of COVID-19 related death and hospital admission in adults after COVID-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ*. 2021;17:374:2244.
8. Grange Z, Buelo A, Sullivan C, et al. Characteristics and risk of COVID-19-related death in fully vaccinated people in Scotland. *Lancet*. 2021;13:398:1799–1800.
9. Agrawal U, Katikireddi VS, McCowan C, et al. COVID-19 hospital admissions and deaths after BNT162b2 and ChAdOx1 nCoV-19 vaccinations in 2.57 million people in Scotland (EAVE II): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1439–49.
10. Bergman J, Ballin M, Anna Nordström A, et al. Risk factors for COVID-19 diagnosis, hospitalization, and subsequent all-cause mortality in Sweden: a nationwide study. *Eur J Epidemiol*. 2021;36:287–98.
11. Peckham H, de Grujter NM, Raine C, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission. *Nat Commun*. 2020;11:6317.
12. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28:202-21.
13. Yek C, Warner S, Wiltz JL, et al. Risk Factors for Severe COVID-19 Outcomes Among Persons Aged ≥18 Years Who Completed a Primary COVID-19 Vaccination Series - 465 Health Care Facilities, United States, December 2020-October 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71:19–25.

14. Anderson EL, Turnham P, Griffin JR et al. Consideration of the Aerosol Transmission for COVID-19 and Public Health. *Risk Anal.* 2020;40:902–7.
15. Matricardi, P, Dal Negro, R, Nisini, R, et al. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Paediatric Allergy and Immunology.* 2020;31:454–70.
16. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalization, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet.* 2022;26;399:814-23.
17. Bouzid D, Visseaux B, Kassassey C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2022;15:M22-0308.
18. Sridharan GK, Kotagiri R, Chandiramani VH, et al. COVID-19 and Avoiding Ibuprofen. How Good Is the Evidence? *Am J Ther.* 2020;27:e400-e402.
19. Bilaloglu JAMA Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA.* 2020;25;324(8):799-801.
20. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, et al. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 2021;8:e524-e533.
21. HUS direktiv för trombosprofylax vid COVID-19 11.10.2021. <https://hussote.sharepoint.com/sites/12239/Muut%20toiminta%20ja%20hoitoohjeet/Hyytymish%C3%A4iri%C5%B6n%20ohjeet/Covid-19%20-infektiopotilaan%20LMWH-hoito%20sairaaln%20vuodeosastolla.pdf>.
22. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2021;119:154753.
23. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395:473–5.
24. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *Engl J Med.* 2021;25;384: 693-704.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Shankar-Hari M, Vale CL, et al. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021; 326:499.
26. UpToDate. IL-6 pathway inhibitors. Use of tocilizumab. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalizedadults?search=covid%2019%20treatment&source=search_result&selectedTitle=2-150&usagetype=default&display=rank=2#H3289150964.
27. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2021; 9:1407.
28. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, et al. Efficacy and safety of baricitinib plus standard of care for the treatment of critically ill hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2022;10:327–36.
29. National Institutes of Health. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
30. Kyriazopoulou E, Huet T, Cavalli G, et al. Effect of anakinra on mortality in patients with COVID-19: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Rheumatol.* 2021 Oct;3(10):e690-e697.
31. Siemieniuk RA, Bartoszko JJ, Ge L, et al. Drug treatments for COVID-19: Living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020;370:m2980.
32. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>.
33. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19 - Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813-26.
34. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe COVID-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;27;386:305–15.
35. US Food and Drug Administration. Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid 2022. <https://www.fda.gov/media/155050/download>.
36. US Food and Drug Administration 2022. <https://www.fda.gov/drugs/coronaviruscovid-19-drugs/cder-scientific-review-documents-supporting-emergency-useauthorizations-drug-and-biological>.<https://www.fda.gov/media/155194/download>.
37. Jayk BA, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for oral treatment of COVID-19 in nonhospitalized patients. *N Engl J Med.* 2022;10;386:509-20.
38. Gul, MH, Htun ZM, Shaikat N, et al. Potential specific therapies in COVID-19. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2020;14:1753466620926853.
39. Cao, B, Wang, Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–99.
40. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020; S0140-6736(20) 31180–86.
41. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P, et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19 from an international meta-analysis of randomized trials. *Nat Commun.* 2021;12:2349.
42. Popp M, Stegemann M, Metzendorf MI, et al. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;7:CD015017.
43. Bonanad C, Garcia-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, et al. The Effect of Age on Mortality in Patients With COVID-19: A Meta-Analysis With 611,583 Subjects. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21:915–8.
44. Galbadage T, Peterson BM, Awada J, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Sex-Specific COVID-19 Clinical Outcomes. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:348.
45. Rieg S, von Cube M, Kalbhenn J, et al. COVID-19 in-hospital mortality and mode of death in a dynamic and non-restricted tertiary care model in Germany. *PLoS One.* 2020;15:11:e0242127.
46. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in New York City. *JAMA.* 2020;323:2052-9.

Summary

Hospitalized COVID-19 patients – profile, treatment and prognosis

The SARS-CoV-2 virus was first encountered in Wuhan, China, in 2019 and spread globally within a few months. Up to date, 562 million versus 1.11 million of COVID-19 cases have been diagnosed globally and in Finland, respectively. The median incubation time is 4–5 days, and no symptom is pathognomonic for COVID-19. Studies have identified age, co-morbidities and male sex as risk parameters for hospitalization and prognosis. However, rapid development of vaccines and therapies has reduced hospitalization and mortality. In Finland at the Helsinki University Hospital, the COVID-19 patient quality registry has enabled follow-up and research regarding hospitalized patients.