

COVID-19 publikationer från vecka 22 - sammanställning från HTA-centrum

Detta brev är en veckovis litteraturgenomgång från PubMed's "Covid-19-hub" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Antalet publikationer var 1762. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Åtgärder för att skydda personal samt Vaccinutveckling. Samtliga konklusioner är artikelförfattarnas egna och sammanställningen ska självklart inte ses som rekommendationer. Gällande riktlinjer för VGR finns här: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/covid-19/>. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet. I syfte att göra forskningen snabbt tillgänglig publiceras artiklarna tidigt i reviewprocessen och flertalet är därför inte färdiggranskade från tidskriften. Samtliga referenser är från v 22, 2020.

Behandling

Bara under den gångna veckan har det publicerats minst tio översikter som presenterar potentiella redan befintliga läkemedel och/eller substanser som i laboratorieexperiment varit lovande eller som bara rent teoretiskt föreslås som potentiella behandlingsalternativ för Covid-19 att testa i studier. En sökning i www.clinicaltrials.gov visade på 342 registrerade internationella studier om behandling för Covid-19 (Gazendam). Figuren <https://link.springer.com/article/10.1007/s00264-020-04625-7/figures/1> illustrerar den stora mängden olika behandlingar samt vilka läkemedel/substanser som är mest frekvent studerade. Författarna var bekymrade över att majoriteten av studierna var för små för att kunna påvisa behandlingseffekter (medianantal patienter 120 (range 4–6000)) och efterlyste bättre samordning av studier. Dessutom befarade man att det publika intresset och spekulationer men inte vetenskaplig tyngd styrde forskningsanslagen, då det fanns en stark positiv korrelation ($r=0,76$, $p=0,01$) mellan antalet registrerade behandlingsstudier och det publika intresset för de topp tio rankade föreslagna behandlingarna. Hydroxiklorokin (HCQ) var den vanligast förekommande studerade substansen, följt av plasmabehandling.

En stor multinationell registerstudie om HCQ/CQ-behandling publicerades i Lancet förra veckan och nu en vecka senare har den dragits tillbaka av tre av författarna (Mehra). Data har ifrågasatts och en granskning hade inletts av den stora databas, Surgisphere, som resultaten baserades på och Lancet hade utfärdat ett 'Expression of Concern'-utlåtande avseende den aktuella studien. WHO som tidigare pausat HCQ/CQ-studier på basen av publicerade resultat har nu återupptagit dessa, vilket stod att läsa i The Guardian (<https://www.theguardian.com/world/2020/jun/03/covid-19-surgisphere-who-world-health-organization-hydroxychloroquine>). Även New England Journal of Medicine har publicerat data från Surgisphere och tidskriften har publicerat ett liknande 'Expression of Concern'. Efter att Lancet-artikeln dragits tillbaka publicerade the Guardian en betraktelse över värdet av 'peer



review', som till stor del har åsidosatts för att snabbt delge forskarsamhället nya resultat under den pågående pandemin (<https://www.theguardian.com/commentisfree/2020/jun/05/lancet-had-to-do-one-of-the-biggest-retractions-in-modern-history-how-could-this-happen>).

En liten fransk observationsstudie jämförde hur snabbt PCR blev negativt i nasofarynx i tre små behandlingsgrupper: 17 fick HCQ + azitromycin, 13 fick lopinavir-ritonavir och 15 fick ingen antiviral behandling (Hraiech). Ingen skillnad kunde påvisas mellan dessa små grupper.

I flera publikationer debatterades HCQ som profylax, speciellt till vårdpersonal som exponerats för smitta. Det vetenskapliga underlaget för det verkade ytterst begränsat enligt en icke-systematisk översikt (Tahiri).

Angående remdesivir har det publicerats en nytta-risk-analys, baserat på då publicerade studier (Davies). Författarna konkluderar att det saknas data om säkerhet, men att det kan föreligga en positiv nytta-risk-balans.

Behandlingstidens längd (5 eller 10 dagar) med remdesivir undersöktes i en multinationell randomiserad studie med 397 patienter som vid inklusion inte krävde respirator eller extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) (Goldman). Primärt utfall var kliniskt tillstånd efter 14 dagar, vilket inte skiljde sig signifikant åt mellan grupperna. Dock var 10-dagarsgruppen sjukare redan vid randomisering, varför resultatet justerades för baslinjeskillnaden.

Data från den randomiserade placebokontrollerade studien med remdesivir från Kina har publicerats i en udda ordning från PubMed. Vi har i tidigare veckobrev redovisat resultat från själva Lancetartikeln och nu har ett detaljerat studieprotokoll publicerats (Wang).

En randomiserad studie från Kina har jämfört ruxolitinib (en s.k. Janus kinas (JAK)-hämmare som använts i syfte att dämpa inflammation vid autoimmuna tillstånd) med C-vitamin som placebo, hos totalt 41 patienter med svår sjukdom (Cao). Inga signifikanta kliniska skillnader uppmättes, men vissa cytokinnivåer minskade mer i ruxolitinib-gruppen, säkerhetsprofilen var gynnsam och författarna menade att läkemedlet skulle studeras vidare.

Två retrospektiva studier involverade riskgruppen med diabetes. I en studie från Italien evaluerades betydelsen av hyperglykemi hos både diabetiker och icke-diabetiker (Marfella). Hyperglykemi var förenat med femfaldigt högre nivåer av interleukin (IL)-6 och behandling med tocilizumab visade sämre effekt avseende IL-6 nivåer och kliniska utfall jämfört med normoglykemi. I en kinesisk studie värderades metformins kliniska effekter baserat på dess potentiella immunmodulerande egenskaper (Luo). Behandling med metformin var associerat med lägre mortalitet, men pga. få händelser var data mycket osäkra.

Behandling med plasmautbyte beskrevs av Zhang L i en serie om tre patienter med svår sjukdom, där cytokinstormen dämpades efter behandlingen. Det finns ännu inga kontrollerade studier avseende plasmautbyte.

En systematisk översikt rapporterade nio studier om behandling av "acute respiratory distress syndrome" (ARDS) med mesenkymala stamceller från benmärg, navelsträng, menstruationsblod, fettväv eller annan källa (Qu). Totalt 200 patienter har rapporterats (oklart hur många Covid-19 fall) och i jämförelse med placebo eller annan kontroll påvisades inga signifikanta skillnader i mortalitet, lungförändringar eller cytokinnivåer, även om författarna påtalade en positiv trend för dessa utfall.

Från Italien redovisades ett försök att behandla hyperkoagulabilitet med specifik behandling riktad mot trombocytfunktionen (tirofiban, klopidogrel och acetylsalicylsyra) vilket gavs som ”compassionate use” till fem patienter som ventilerades med Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) (Viecca). I jämförelse med en matchad kontrollgrupp, hade fyra av fem förbättrat sin respiratoriska kapacitet och kunde tas ur CPAP, medan ingen i kontrollgruppen hade förbättrats. Författarna menade att behandling riktad mot trombocytfunktionen skulle kunna ha en viktig effekt genom att minska det protrombotiska tillståndet och den associerade mortaliteten och att behandlingen borde utvärderas i randomiserade studier.

Diagnostik

Som tidigare har det publicerats ett betydande antal artiklar om olika neurologiska symptom förknippade med Covid-19. Gklinos sammanfattade i en kort översikt det man vet om sjukdomens neurologiska symptom. Beach presenterade en liten fallserie där akut förvirring utgjorde debutsymptom, och diskuterade mekanismer bakom detta. Anosmi (förlust av luktsinne) är relativt vanligt, vilket bekräftades objektivt i en prospektiv matchad kohortstudie (Tsivgoulis). Lechien skickade ut en enkät till över 2000 patienter med milda symptom och efterfrågade kvarstående smak/luktstörningar, där 573/1754 patienter hade fått tillbaka lukt/smakfunktion. I en undergrupp på 84 utskrivna patienter fann man objektiv hyposmi hos 14%, anosmi hos 48% och normosmi hos 38%.

Det publicerades flera rapporter som talar för direkta neurotrofa effekter av viruset, dessa sammanfattades av Zhou.

En litteratur som ökat är försök att förutsäga kliniskt förlopp på basen av symptom och olika ”rutinprover”, fortfarande i huvudsak baserat på retrospektiva fallserier. Kermali publicerade en metaanalys om biomarkörlitteraturen. De markörer som tydligast verkade vara associerade med ökad risk för mortalitet var CRP, PD-dimer och trombocytopeni. Zhang ZL fann i en metaanalys av sju studier med sammanlagt 1905 patienter att ett högt CRP (OR 2,0 [2,1-4,4], lymfopeni (OR 4,5 [3,3-6,0] och förhöjt LDH (OR 6,7[2,4-18,9] var starkast associerade med ett ogynnsamt sjukdomsförlopp.

Tidsförlopp och vilken typ av prov som tagits fortsätter att väcka intresse. Kam pekade på osäkerheten i att ta prov från munslemhinna på barn, bara 9/11 infekterade visade positivt utslag. Perchetti visade däremot att själva analysmetodens känslighet är i stort sett oberoende av varifrån provet tas.

Återkomst av positiv RT-PCR efter utskrivning påvisades i en fallserie hos 11/69 utskrivna patienter (Hu). Man såg inga genomgående skillnader vad gäller sjukdomsmönster, bilddiagnostik eller laboratoriefynd mellan den förnyat RT-PCR-positiva gruppen och stabilt negativa patienter. Liu rapporterade återkomst av positiv RT-PCR i 7,3% av 150 patienter, och fann inga skillnader i immunglobulinnivåer mot patienter som förblev negativa.

Fortsatt utsöndring i avföringen hos barn verkar vara relativt vanligt. I en metaanalys av fyra fallserier fann Santos en längre pågående utsöndring i fekala jämfört med nasofaryngeala prover, med en skillnad på nio dagar. Yan rapporterade i en fallserie att medeldurationen av tiden från exposition till virusnegativitet var 22 dagar medan tiden från RT-PCR positivitet till negativitet var 7 dagar.

Som ett exempel på vad som händer i slutna miljöer presenterade Ing data från provtagning av alla ombord på ett kryssningsfartyg, där 128/217 provtagna var RT-PCR-positiva. Av dessa fick 19% milda symptom, 6,2% krävde medicinsk bedömning, 3,1% krävde intensivvård och 0,8% dog.

Den tidiga diagnostiken är ofta symptom-baserad och det har funnits oro för att rädsla för smitta kan påverka sökbenägenheten vid andra allvarliga vårdkrävande tillstånd. Schirmer rapporterade från amerikanska registerdata att den genomsnittliga tiden från symptomdebut till relevant vårdkontakt vid sannolik ischemisk stroke, ett tillstånd som i tidig fas är botbart, nu ökat från 442 till 603 min ($p < 0.02$).

Asymptomatiska patienter tilldrar sig fortsatt stort intresse. Fenomenet verkar vara relativt vanligt bland patienter som genomgår hemodialys (Albalade). Gao beskrev en asymptomatisk bärare i sjukvårdstjänst som hade kontakt med inte mindre än 455 personer, av vilka ingen visade sig ha smittats. I en studie av tidsförlopp på asymptomatiska bärare fann Yan en medelduration på $7,9 \pm 3,5$ dagar av RT-PCR positivitet, med ett extremvärde hos en patient på 13 dagar. Yang R jämförde den kliniska bilden hos en symptomatisk och en asymptomatisk population. Den asymptomatiska gruppen var yngre, var mer kvinnodominerad, hade mer sällan leverpåverkan, hade kortare virusutsöndringstid och tid till lungutläkning, och steg snabbare i antal CD4 positiva lymfocyter under tillfrisknandefas.

I en amerikansk serie av konsekutiva graviditeter (Goldfarb) var 1,5% av asymptomatiska gravida kvinnor och 7,9% av gravida kvinnor med Covid-19-liknande symptom positiva.

Till sist några ord om antikroppstester för Covid-19. Bernasconi utvärderade ett snabbtest där bara en kombination av IgG och IgM mätning gav en acceptabel sensitivitet och specificitet. Brecher testade ett IgG-baserat snabbtest i en liten grupp patienter med ”förkylningssymptom”, där samtliga var Covid-19 negativa. Choe beskrev ett annat snabbtest med sensitivitet 92,9% och specificitet 96,2%. Jin jämförde patientkaraktistika mellan en grupp som hade snabb serokonversion (utvecklade antikroppar snabbt) och en som svarade långsamt. Den enda riskfaktorn som föll ut signifikant var ökad förekomst av hypertoni i den långsamma gruppen. Traugott jämförde fyra ELISA och två snabbtest på prover från 77 patienter, grupperade efter en tidsskala baserad på start av infektion. Testkänsligheten var mycket låg (<40%) de första fem dagarna efter symptomdebut men ökade sedan efter 6-10 dagar till >80%. Alla patienterna var positiva efter 11 dagar med en specificitet för ELISA avseende IgA på 83%, IgG 98% och kombinationen IgM och antikroppar totalt 97%.

Sammanfattningsvis börjar bilden klarna vad gäller tidsförlopp av RNA-positivitet och immunsvär. I vad mån dessa fenomen också innebär risk för klinisk smittsamhet respektive immunitet är dock fortfarande oklart.

Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

Som tidigare veckor har det publicerats många rekommendationer, råd och erfarenheter från olika ämnesområden och specifika enheter som vi valt att inte sammanfatta.

I en systematisk översikt med 172 observationsstudier, varav 44 jämförande studier ($n=25697$) som användes för att beräkna effektstorlek i metaanalyser utvärderades effekten av upprätthållande av avstånd mellan individer och effekter av ansiktsmasker eller skyddsglasögon/visir avseende spridning av viruspartiklar mellan individer (Chu).

Samtliga jämförande studier var icke-randomiserande och utförda i eller utanför sjukvårdsmiljö. Sju av de jämförande studierna hade specifikt utvärderat Covid-19, medan de övriga hade studerat severe acute respiratory syndrome (SARS) eller Middle East respiratory syndrome (MERS). Baserat på vad som bedömdes vara ett måttligt starkt vetenskapligt underlag sågs att spridningen av viruspartiklar mellan individer troligen minskar med ökat avstånd, ≥ 1 meter jämfört med <1 meter ($n=10736$). Justerad OR 0,18 (95% KI 0,09- 0,38), riskskillnad (RD) -10,2% (95% KI -11,5 – -7,5), och i en subgrupp med sju Covid-19 studier sågs en relativ risk (RR) 0,15 (95% KI 0,03–0,73). Skyddseffekten verkade också öka när avståndet mellan individerna förlängdes, med en förändring i RR med 2,02 per meter; $p_{\text{interaction}} = 0,041$). Baserat på vad som bedömdes vara ett begränsat vetenskapligt underlag, sågs att användning av ansiktsmask/skydd kunde leda till riskminskning ($n=2647$), med justerad OR 0,15 (95% KI 0,07–0,34, RD -14,3% (95% KI -15,9 – -10,7), varav i en subgrupp med fyra Covid-19 studier RR 0,03 (95% KI 0,01–0,12). Ett starkare samband kunde möjligen ses med andningsskydd av typ N95 eller liknande jämfört med kirurgiska engångsmasker t.ex. återanvändbara 12-16 lagars bomullsmasker ($p_{\text{interaction}} = 0,090$, posteriorisannolikhet $> 95\%$). Baserat på vad som bedömdes vara ett begränsat vetenskapligt underlag sågs att bruk av skyddsglasögon/visir möjligen var förknippat med lägre spridningsrisk ($n=3713$), med justerad OR 0,22 (95% KI 0,12 – 0,39, RD -10,6% (95% KI -12,5 – -7,7), dock utan Covid-19 subanalys pga. en studie utan events. Författarna konkluderade att välgjorda randomiserade kontrollerade studier behövs för att säkrare kunna utvärdera skyddsåtgärderna, men att resultaten från den föreliggande systematiska översikten kan ses som en vägledning.

I en annan systematisk översikt utvärderades också effekten av mun-/andningsskydd, avseende smittspridning av respiratoriska virus hos hälso- och sjukvårdspersonal (Liang). En metaanalys av tolv studier med totalt 4751 individer påvisade skyddande effekt av mun-/andningsskydd, OR 0,20 (95% KI 0,11–0,37), men endast en av de ingående studierna hade studerat risk för Covid-19 smitta hos hälso- och sjukvårdspersonal, OR 0,04 (95% KI 0,00–0,60). Mun-/andningsskydden i de ingående studierna var av varierande typ och kvalitet och studierna var från olika miljöer, varför effektstorleken och resultatens överförbarhet bör tolkas med stor försiktighet.

En ytterligare systematisk översikt, inkluderande totalt 22 artiklar, har publicerats om internationella riktlinjer och rekommendationer inom kirurgi, där även vikten av korrekt användning av skyddsutrustning berördes, men även risker med aerosolbildning och värdet av prioriteringsstrategier samt möjligheter till konsultationer på distans, mm. (Moletta).

Olika utvärtes desinfektionsmetoder inriktade mot SARSCoV-2 summerades av Ijaz, där t.ex. etanol, para-chloro-meta-xylenol (PCMX), salicylsyra, och kvartära ammoniumföreningar visade sig vara effektiva för inaktivering av SARS-CoV-2.

Avseende åtgärder för skydd av personal mot aerosol från luftvägarna har det publicerats råd avseende skydd i samband med trakeotomi (Gosling) I en jämförelse av tre olika trakeotomimetoder avseende spridning av droppar (ej aerosol), konkluderade författarna att om personlig skyddsutrustning används korrekt fanns det minimala skillnader avseende droppskydd mellan teknikerna (Yang S). I en ytterligare studie jämfördes kirurgisk- och perkutan trakeotomi på 27 konsekutiva patienter, där båda metoderna bedömdes som säkra för personalen avseende smittorisk med Covid-19 (Riestra-Ayora). Även barriärskyddande konstruktioner för aerosolgenererande åtgärder har presenterats (Shaw; Straube).

I en översiktsartikel beskrevs möjligheter och utmaningar kring telehälsoinriktade åtgärder som implementerades under de två första veckorna efter pandemins utbrott i Australien, Storbritannien och USA (Fisk). Syftet var att identifiera äldre som levde ensamma, var sköra och/eller självisolerande, och därigenom ge stöd och möjliggöra omhändertagande av individer som var smittade eller misstänkt smittade av Covid-19. Telemedicinska lösningar i syfte att skydda vårdpersonal har föreslagits inom flera olika områden, såsom oftalmologi (Gupta), prioritering inom käkkirurgi/oralmedicin (Lopes), virtuella patientbesök vid pediatrik öron-näsa-hals mottagning (Maurrasse), inom ortopedi (Parisien), samt för vård av patienter med mekanisk hjärtpump för vänsterkammare (Mariania). I en polsk intervjustudie med 349 individer, med kardiovaskulära implanterbara elektroniska enheter (CIED), undersöktes patientnöjdhet med telekonsultation (Paskudzka). De som bodde utanför huvudstaden var överlag mer nöjda med telekonsultation jämfört med de som bodde i huvudstaden (4,9 vs. 4,2; skala 1-5).

Skador orsakade av användning av personlig skyddsutrustning och hygienåtgärder rapporterades i en enkätstudie på 114 medarbetare på en kirurgienhet i Tyskland (Guertler). Symtom förknippade med handeksem rapporterades av 90,4% av sjukvårdspersonalen, och en avsevärd ökning av frekvensen handtvätt, handdesinfektion och användning av handkräm sågs genomgående ($p < 0,001$), oavsett om personalen utsattes för direktkontakt med Covid-19 patienter eller inte. Även ögonlocksbesvär i form av chalazion (Meiboms cysta) har rapporterats från Frankrike, besvär som möjligen var relaterade till de ämnen som skyddsglasögon desinficerats med (didecyldimetylammoniumklorid och klorhexidindiglukonat) (Mégarbane).

Vaccinutveckling

Inom vaccinutveckling har det publicerats en systematisk översikt som sammanställde aktuella vaccinprojekt för Covid-19, och identifierade totalt tio olika projekt. Eftersom vaccinutvecklingen nu går så snabbt är projektens status redan inaktuell (Checcucci), vilket tolkas som uttryck på ett enormt engagemang i forskarvärlden för att snabbt få fram effektiva vaccin.

I en vaccinstudie på människa (Fas-I), undersöktes vaccinets säkerhet och dess immunogena egenskaper på 108 individer (Zhu). Vaccinet i fråga var ett rekombinant (adenovirus typ-5 vektorerad) vaccin som uttrycker SARS-CoV-2 spike (S) proteinet. I studien fann man att den vanligaste biverkningen var smärta på injektionsstället ($n=58$ [54%]), och att de vanligast förekommande systemiska biverkningarna var feber ($n=50$ [46%]), trötthet ($n=47$ [44%]), huvudvärk ($n=42$ [39%]) och muskelsmärta ($n=18$ [17%]). De flesta biverkningarna var milda eller måttliga i svårighetsgrad och inga allvarliga biverkningar noterades inom 28 dagar efter vaccination. Förekomstens av neutraliserande antikroppar ökade signifikant vid dag 14 och nådde sin topp efter 28 dagar, medan specifikt T-cells-svar hade sin topp dag 14 efter vaccination.

Företaget Moderna har i samarbete med US National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) utvecklat ett messenger-RNA (mRNA) baserat vaccin (mRNA-1273). Vaccinets verkar genom att instruera mänskliga celler via (injicerad) mRNA att tillverka S-protein, och få cellerna att tillverka och utsöndra kroppsfrämmande virusprotein som ska aktivera immunsystemet och förbereda sig för en faktisk infektion (Callaway). Företaget rapporterade lovande immunsvår på människa, baserade på Fas-I resultat, men eftersom data inte har gjorts tillgängliga har farhågor uttryckts om att immunsvaret kanske inte är tillräckligt starkt. Genom ett snabbspårsgodkännande via The US Food and Drug Administration, har nu Fas-II studier initierats i maj och Fas-III studier planeras till juli 2020 ([Clinical Trials Arena](#)).

I en annan studie isolerades och karakteriserades 206 receptorbindande domän- (RBD) specifika monoklonala antikroppar, producerade av enskilda B-celler, från åtta SARS-CoV-2-infekterade individer (Ju). Man identifierade antikroppar med potenta anti-SARS-CoV-2 neutraliseringsaktiviteter, som korrelerade med deras kompetitiva kapacitet med angiotensinkonverterande enzym 2 (ACE2) avseende RBD-bindning hos SARS-CoV-2). Kristallstrukturanalys av RBD-bunden antikropp påvisade steriskt hinder för SARS-CoV-2 bindning till ACE2 som därmed skulle blockera viralt inträde till cellen. Ingen korsreaktion med SARS-CoV eller MERS-CoV RBD kunde ses, varken med SARS-CoV-2 antikroppar eller infekterat plasma, även om en väsentlig plasmakorsreaktivitet sågs mellan de olika Spike (S) proteinerna. Dessa fynd tyder sammantaget på virusartsspecifika hämmare hos RBD antikroppar.

En ytterligare studie rapporterade att samtliga individer som tillfrisknat från Covid-19 (n=20) uppvisade anti-RBD IgG, och vissa av dem även IgM och IgA antikroppar (Grifoni). Liknande fynd rapporterades även av Ma som visade på serum IgA, IgM, and IgG respons mot SARS-CoV-2 i en studie på 87 individer. Grifoni visade vidare att samtliga tidigare exponerade individer (n=20) uppvisade SARS-CoV-2-specifika CD4+ T-cell- och antikroppssvar, och även CD8+ T-cellssvar hos de flesta. T-cellssvaren var förutom S-proteinet även riktade mot andra proteiner, såsom membran (M) protein, nukleokapsid (N) protein, med flera. De S-proteinspecifika CD4+ T-cellssvaren korrelerade väl med anti-spike RBD IgG titrarna ($R=0,81$; $p < 0,0001$) (Grifoni). Även hos individer som inte varit infekterade av SARS-CoV-2 sågs en sedan tidigare existerande SARS-CoV-2 korsreaktiv T-cellsrespons, vilket tyder på en möjlig restimmunitet från tidigare infektioner (Grifoni).

Till sist kan det nämnas att ett flertal nya modeller med nya SARS-CoV-2 vaccindesign har presenterats, med multiepitopdesign (Abdelmageed; Ahmad), epitoper mot S-proteinet (Vashi), samt mot SARS-CoV-2 envelope (E) proteinet (Abdelmageed; Tilocca).

För HTA-centrum

Annika Strandell, Henrik Sjövall, Petteri Sjögren, Therese Svanberg, Ida Stadig

Referenser

Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, et al. Design of a Multiepitope-Based Peptide Vaccine against the E Protein of Human COVID-19: An Immunoinformatics Approach. *Biomed Res Int.* 2020;2020:2683286. doi: 10.1155/2020/2683286.

Ahmad S, Navid A, Farid R, Abbas G, Ahmad F, Zaman N, et al. Design of a Novel Multi Epitope-Based Vaccine for Pandemic Coronavirus Disease (COVID-19) by Vaccinomics and Probable Prevention Strategy against Avenging Zoonotics. *Eur J Pharm Sci.* 2020;151:105387. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105387.

Albalate M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M, et al. High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrologia.* 2020. doi: 10.1016/j.nefro.2020.04.005.

Beach SR, Praschan NC, Hogan C, Dotson S, Merideth F, Kontos N, et al. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020;65:47-53. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008.

Bernasconi L, Oberle M, Gisler V, Ottiger C, Fankhauser H, Schuetz P, et al. Diagnostic performance of a SARS-CoV-2 IgG/IgM lateral flow immunochromatography assay in symptomatic patients presenting to the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2020. doi: 10.1515/cclm-2020-0635.

- Brecher SM, Dryjowicz-Burek J, Yu H, Campbell S, Ratcliffe N, Gupta K. Patients with Common Cold Coronaviruses Tested Negative for IgG Antibody to SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol*. 2020. doi: 10.1128/jcm.01029-20.
- Callaway E. Coronavirus vaccine trials have delivered their first results - but their promise is still unclear. *Nature*. 2020;581(7809):363-4. doi: 10.1038/d41586-020-01092-3.
- Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.019.
- Checucci E, Piramide F, Pecoraro A, Amparore D, Campi R, Fiori C, et al. The vaccine journey for COVID-19: a comprehensive systematic review of current clinical trials in humans. *Panminerva Med*. 2020. doi: 10.23736/s0031-0808.20.03958-0.
- Choe JY, Kim JW, Kwon HH, Hong HL, Jung CY, Jeon CH, et al. Diagnostic performance of immunochromatography assay for rapid detection of IgM and IgG in coronavirus disease 2019. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.26060.
- Chu DK, Akl EA, Duda S, Solo K, Yaacoub S, Schünemann HJ; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2020:S0140-6736(20)31142-9. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9.
- Clinical Trials Arena. Moderna starts dosing in Phase II Covid-19 vaccine trial [Internet]. London: Clinical Trials Arena; c2020 [updated 2020 Jun 1; cited 2020 Jun 3]. Available from: <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/moderna-phaseii-vaccine-trial/>
- Davies M, Osborne V, Lane S, Roy D, Dhanda S, Evans A, et al. Remdesivir in Treatment of COVID-19: A Systematic Benefit-Risk Assessment. *Drug Saf*. 2020:1-12. doi: 10.1007/s40264-020-00952-1.
- Fisk M, Livingstone A, Pit SW. Telehealth in the Context of COVID-19: Changing Perspectives in Australia, the United Kingdom and the United States. *J Med Internet Res*. 2020. doi: 10.2196/19264.
- Gao M, Yang L, Chen X, Deng Y, Yang S, Xu H, et al. A study on infectivity of asymptomatic SARS-CoV-2 carriers. *Respir Med*. 2020;169:106026. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106026.
- Gazendam A, Nucci N, Ekhtiari S, Gohal C, Zhu M, Payne A, et al. Trials and tribulations: so many potential treatments, so few answers. *Int Orthop*. 2020:1-5. doi: 10.1007/s00264-020-04625-7.
- Gklinos P. Neurological manifestations of COVID-19: a review of what we know so far. *J Neurol*. 2020:1-5. doi: 10.1007/s00415-020-09939-5.
- Goldfarb IT, Diouf K, Barth WH, Robinson JN, Katz D, Gregory KE, et al. Universal SARS-CoV-2 testing on admission to Labor and Delivery: Low prevalence among asymptomatic obstetric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020:1-6. doi: 10.1017/ice.2020.255.
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2015301.
- Gosling AF, Bose S, Gomez E, Parikh M, Cook C, Sarge T, et al. Perioperative Considerations for Tracheostomies in The Era of COVID-19. *Anesth Analg*. 2020. doi: 10.1213/ane.0000000000005009.
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015.
- Guertler A, Moellhoff N, Schenck TL, Hagen CS, Kendziora B, Giunta RE, et al. Onset of occupational hand eczema among healthcare workers during the SARS-CoV-2 pandemic - comparing a single surgical site with a COVID-19 intensive care unit. *Contact Dermatitis*. 2020. doi: 10.1111/cod.13618.

Gupta V, Rajendran A, Narayanan R, Chawla S, Kumar A, Palanivelu MS, et al. Evolving consensus on managing vitreo-retina and uvea practice in post-COVID-19 pandemic era. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(6):962-73. doi: 10.4103/ijo.IJO_1404_20.

Hraiech S, Bourenne J, Kuteifan K, Helms J, Carvelli J, Gainnier M, et al. Lack of viral clearance by the combination of hydroxychloroquine and azithromycin or lopinavir and ritonavir in SARS-CoV-2-related acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):63. doi: 10.1186/s13613-020-00678-4.

Hu R, Jiang Z, Gao H, Huang D, Jiang D, Chen F, et al. Recurrent Positive Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction Results for Coronavirus Disease 2019 in Patients Discharged From a Hospital in China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e2010475. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10475.

Ijaz MK, Nims RW, Whitehead K, Srinivasan V, Charlesworth B, McKinney J, et al. Microbicidal Actives with Virucidal Efficacy against SARS-CoV-2. *Am J Infect Control.* 2020. doi: 10.1016/j.ajic.2020.05.015.

Ing AJ, Cocks C, Green JP. COVID-19: in the footsteps of Ernest Shackleton. *Thorax.* 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215091.

Jin CC, Zhu L, Gao C, Zhang S. Correlation between viral RNA shedding and serum antibodies in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.022.

Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2380-z.

Kam KQ, Yung CF, Maiwald M, Chong CY, Soong HY, Loo LH, et al. Clinical Utility of Buccal Swabs for Sars-Cov-2 Detection in Covid-19-Infected Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020. doi: 10.1093/jpids/piaa068.

Kermali M, Khalsa RK, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci.* 2020;254:117788. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117788.

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/m20-2428.

Liang M, Gao L, Cheng C, Zhou Q, Uy JP, Heiner K, et al. Efficacy of face mask in preventing respiratory virus transmission: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020:101751. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101751.

Liu T, Wu S, Zeng G, Zhou F, Li Y, Guo F, et al. Recurrent positive SARS-CoV-2 - immune certificate may not be valid. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26074.

Lopes MA, Santos-Silva AR, Vargas PA, Kowalski LP. Virtual assistance in oral medicine for prioritizing oral cancer diagnosis during the COVID-19 pandemic. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020. doi: 10.1016/j.oooo.2020.04.009.

Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. *Am J Trop Med Hyg.* 2020. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375.

Ma H, Zeng W, He H, Zhao D, Jiang D, Zhou P, et al. Serum IgA, IgM, and IgG responses in COVID-19. *Cell Mol Immunol.* 2020. doi: 10.1038/s41423-020-0474-z.

Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Bergamaschi L, D'Angelo EC, Barbieri M, et al. Negative impact of hyperglycaemia on tocilizumab therapy in Covid-19 patients. *Diabetes Metab.* 2020. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.005.

Mariania S, Schmittoa JD. Out of Hospital Management of LVAD Patients During COVID-19 Outbreak. *Artif Organs.* 2020. doi: 10.1111/aor.13744.

Maurrasse SE, Rastatter JC, Hoff SR, Billings KR, Valika TS. Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Pediatric Otolaryngology Perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020:194599820931827. doi: 10.1177/0194599820931827.

- Mégarbane B, Tadayoni R. Cluster of chalazia in nurses using eye protection while caring for critically ill patients with COVID-19 in intensive care. *Occup Environ Med.* 2020. doi: 10.1136/oemed-2020-106677.
- Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction - Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31324-6.
- Moletta L, Pierobon ES, Capovilla G, Costantini M, Salvador R, Merigliano S, et al. International Guidelines And Recommendations For Surgery During Covid-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Surg.* 2020. doi: 10.1016/j.ijssu.2020.05.061.
- Parisien RL, Shin M, Constant M, Saltzman BM, Li X, Levine WN, et al. Telehealth Utilization in Response to the Novel Coronavirus (COVID-19) Pandemic in Orthopaedic Surgery. *J Am Acad Orthop Surg.* 2020;28(11):e487-e92. doi: 10.5435/jaaos-d-20-00339.
- Paskudzka D, Kołodzińska A, Cacko A, Stolarz P, Łyżwiński Ł, Opolski G, et al. Early results from telephone follow-up of patients with cardiovascular implantable electronic devices during the coronavirus pandemic. *Kardiol Pol.* 2020. doi: 10.33963/kp.15392.
- Perchetti GA, Nalla AK, Huang ML, Zhu H, Wei Y, Stensland L, et al. Validation of SARS-CoV-2 detection across multiple specimen types. *J Clin Virol.* 2020;128:104438. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104438.
- Qu W, Wang Z, Hare JM, Bu G, Mallea JM, Pascual JM, et al. Cell-based therapy to reduce mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis of human studies on acute respiratory distress syndrome. *Stem Cells Transl Med.* 2020. doi: 10.1002/sctm.20-0146.
- Riestra-Ayora J, Yanes-Diaz J, Penuelas O, Molina-Quiros C, Sanz-Fernández R, Martin-Sanz E. Safety and Prognosis in Percutaneous vs Surgical Tracheostomy in 27 Patients With COVID-19. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;194599820931801. doi: 10.1177/0194599820931801.
- Santos VS, Gurgel RQ, Cuevas LE, Martins-Filho PR. Prolonged fecal shedding of SARS-CoV-2 in pediatric patients. A quantitative evidence synthesis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020. doi: 10.1097/mpg.0000000000002798.
- Schirmer CM, Ringer AJ, Arthur AS, Binning MJ, Fox WC, James RF, et al. Delayed presentation of acute ischemic strokes during the COVID-19 crisis. *J Neurointerv Surg.* 2020. doi: 10.1136/neurintsurg-2020-016299.
- Shaw KM, Lang AL, Lozano R, Szabo M, Smith S, Wang J. Intensive care unit isolation hood decreases risk of aerosolization during noninvasive ventilation with COVID-19. *Can J Anaesth.* 2020;1-3. doi: 10.1007/s12630-020-01721-5.
- Straube F, Wendtner C, Hoffmann E. Universal mobile protection system for aerosol-generating medical interventions in COVID-19 patients. *Crit Care.* 2020;24(1):264. doi: 10.1186/s13054-020-02969-5.
- Tahiri Joutei Hassani R, Bennis A. Hydroxychloroquine as antiviral prophylaxis for exposed caregivers to Covid-19: An urgent appraisal is needed. *J Infect Public Health.* 2020. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.005.
- Tilocca B, Soggiu A, Sanguinetti M, Babini G, De Maio F, Britti D, et al. Immunoinformatic analysis of the SARS-CoV-2 envelope protein as a strategy to assess cross-protection against COVID-19. *Microbes Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.013.
- Traugott M, Aberle SW, Aberle JH, Griebler H, Karolyi M, Pawelka E, et al. Performance of SARS-CoV-2 antibody assays in different stages of the infection: Comparison of commercial ELISA and rapid tests. *J Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa305.
- Tsivgoulis G, Fragkou PC, Delides A, Karofylakis E, Dimopoulou D, Sfikakis PP, et al. Quantitative evaluation of olfactory dysfunction in hospitalized patients with Coronavirus [2] (COVID-19). *J Neurol.* 2020;1-3. doi: 10.1007/s00415-020-09935-9.
- Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials.* 2020;21(1):422. doi: 10.1186/s13063-020-04352-9.

Vashi Y, Jagrit V, Kumar S. Understanding the B and T cell epitopes of spike protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2: A computational way to predict the immunogens. *Infect Genet Evol.* 2020:104382. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104382.

Viecca M, Radovanovic D, Forleo GB, Santus P. Enhanced platelet inhibition treatment improves hypoxemia in patients with severe Covid-19 and hypercoagulability. A case control, proof of concept study. *Pharmacol Res.* 2020;158:104950. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104950.

Yan X, Han X, Fan Y, Fang Z, Long D, Zhu Y. Duration of SARS-CoV-2 viral RNA in asymptomatic carriers. *Crit Care.* 2020;24(1):245. doi: 10.1186/s13054-020-02952-0.

Yang R, Gui X, Xiong Y. Comparison of Clinical Characteristics of Patients with Asymptomatic vs Symptomatic Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2020;3(5):e2010182. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10182.

Yang SS, Zhang M, Chong JJR. Comparison of three tracheal intubation methods for reducing droplet spread for use in COVID-19 patients. *Br J Anaesth.* 2020. doi: 10.1016/j.bja.2020.04.083.

Zhang L, Zhai H, Ma S, Chen J, Gao Y. Efficacy of therapeutic plasma exchange in severe COVID-19 patients. *Br J Haematol.* 2020. doi: 10.1111/bjh.16890.

Zhang ZL, Hou YL, Li DT, Li FZ. Laboratory findings of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 2020:1-7. doi: 10.1080/00365513.2020.1768587.

Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol.* 2020:1-6. doi: 10.1007/s00415-020-09929-7.

Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31208-3.