



# Guideline for håndtering af COVID-19 patienter under indlæggelse på sengeafdeling

5. udgave, 20. januar, 2021

Udarbejdet af COVID-19 fagpanelet under Dansk Lungemedicinsk Selskab bestående af:

- Klaus Nielsen Jeschke, overlæge, Amager og Hvidovre Hospital (redaktør)
- Ejvind Frausing, overlæge, Amager og Hvidovre Hospital
- Jens-Ulrik Jensen, overlæge, PhD, Gentofte Hospital
- Ulla Møller Weinreich, overlæge, PhD, Aalborg Universitetshospital
- Barbara Bonnesen Bertelsen, 1. reservelæge, Roskilde Sygehus
- Kristoffer Marså, overlæge, Herlev Hospital
- Ole Hilberg, professor, overlæge, Vejle Sygehus

## Indhold

1. Om denne guideline .....	4
2. Definition og forekomst.....	4
3. Smittespredning .....	4
4. Diagnostik .....	5
5. Radiologiske modaliteter.....	5
Røntgen af thorax.....	6
CT.....	6
Lungeultral lyd (F-LUS/LUS).....	6
6. Overvejelser om behandlingsniveau .....	6
7. Iltbehandling og respirationsstøtte .....	7
Hypoxisk respirationssvigt (type 1).....	7
Ilt/O <sub>2</sub> .....	7
High flow nasal cannula (HFNC).....	8
CPAP .....	9
BiPAP/NIV .....	10
Hyperkapnisk respirationssvigt (type 2) .....	11
Nebuliseret inhalationsmedicin.....	12
8. Antimikrobiel behandling og anden dokumenteret medikamentel behandling af COVID-19.....	13
Antivirale midler mod Corona-virus .....	13
Anti-inflammatoriske farmaka mod Corona-virus relateret til hyperinflammation .....	14
Antibakterielle midler .....	15
Pneumoni (mistanke eller bekræftet) .....	15
9. Sepsisbehandling .....	16
10. Anden behandling - ARDS.....	16
11. Anvendelse af procalcitonin (PCT).....	17
12. Antitrombotisk behandling.....	17
13. Komorbiditeter .....	18
14. Rygning .....	19
15. Isolation og værnemidler.....	19
17. Palliation .....	20
Symptombehandling af COVID-19.....	20
Personale der arbejder med COVID-19 patienter.....	21
18. Opfølgning efter udskrivelse.....	20

19. Revision af guideline..... 22  
20. Referencer ..... 22

## 1. Om denne guideline

Denne guideline er udarbejdet af et fagpanel under Dansk Lungemedicinsk Selskab og har til formål at skabe et overblik over sygdommen COVID-19 og håndtering heraf på almindelige medicinske sengeafdelinger, herunder lungemedicinske afdelinger. Særligt fokus lægges på det respiratoriske område og i særdeleshed behandling med ilt og respirationsstøtte. For vejledning om intensiv behandling henvises til generelle retningslinjer fra DASAİM samt Surviving Sepsis Campaign [1].

## 2. Definition og forekomst

COVID-19 skyldes luftvejsinfektion med Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Virus blev første gang identificeret under et udbrud af svære luftvejsinfektioner i december 2019 i den kinesiske millionby Wuhan. SARS-CoV-2 minder om SARS-CoV og MERS-CoV, men er ikke tidligere fundet hos mennesker, og derfor er verdensbefolkningen modtagelig for smitte. Virus spredes ved dråbesmitte og via overflader. Den mediane inkubationstid er ca. 5 døgn. Blandt alle smittede er dødeligheden af sygdommen 0,3-1% (Infection Fatality Rate (IFR)), 14% udvikler svær sygdom, der kræver indlæggelse og 5% kræver indlæggelse på intensiv afdeling.

De hyppigste symptomer er feber, tør hoste, træthed og muskelsmerter samt øget sputum. En del bemærker nedsat/ændret smags- og lugtesans. Mindre hyppige symptomer er hovedpine, diarre og ved sygdomsprogression ses også åndenød. Nogle symptomer ses ikke ved indlæggelse, f.eks. ses feber formentlig kun hos ca. halvdelen af de patienter der indlægges. Der bør være særlig opmærksomhed på patienter med kroniske sygdomme, se afsnit 11. Det skal bemærkes, at patienterne kan få et tardivt respirationssvigt.

## 3. Smittespredning

SARS-CoV-2 har vist sig at være let transmitterbar. Da der er tale om en luftvejsvirus, antages aerosolsmitte at være central i forbindelse med COVID-19 [2, 3]. Den primære smittevej anses for at være dråbesmitte samt kontaktsmitte, men der er også data, der tyder på, at smitten kan være luftbåren, men dette er endnu omdiskuteret [4–6]. Studier fra Kina har dog også indikeret andre mulige smitteveje, eksempelvis via fæces [7].

Hoste, nys og forcerede respiratoriske manøvrer såsom høj stemmeføring/sang foranlediger generering af store mængder små og store aerosoler [2], som leveres med en hastighed, der gør at de distribueres over en radius af op til 2 meter [3, 8]. Aerosoler på 5-10  $\mu\text{m}$  lander primært i de store luftveje [9], mens små aerosoler, < 5  $\mu\text{m}$  kan penetrere til de nedre luftveje; tillige kan de små aerosoler hænge i luften gennem længere tid, før de sedimenterer [2]. Meget tyder på at SARS-CoV-2 kan bæres i både store og små aerosoler, hvorimod eksempelvis influenzainfektion oftest transmitteres i store aerosoler [10]. Høj temperatur og total fugtmætning af partikelaerosoler kan mindske risiko for smittespredning i forbindelse med COVID-19 [11, 12].

En stor del af de procedurer, der relaterer sig til behandling af patienter med respiratorisk svigt, er forbundet med emission af store mængder partikler [13]. I forbindelse med denne retningslinje er

der pga. transmissionsrisikoen stort fokus på brug af værnemidler i forbindelse med administration af ilt og andre aerosoldannende procedurer.

## 4. Diagnostik

Diagnostik af infektion med SARS-CoV-2 kræver en positiv RT-PCR-analyse af svælgpodning. Hos indlæggelseskrævende patienter med symptomer på COVID-19 måles ved ankomst vitalparametre/Early Warning Score. Der bestilles følgende blodprøver og undersøgelser:

- Væsketal
- Infektionstal
- Ferritin
- Levertal
- Glukose
- Trombocytter
- D-dimer
- INR
- Røntgen af thorax
- EKG
- Mikrobiologiske undersøgelser

ProBNP og Troponin-T/I kan overvejes i relevante kliniske situationer.

- Svælgpodning til PCR for SARS-CoV-2 (obs. første prøve kan være negativt). Nasopharyngeal podning har muligvis højere sensitivitet end oropharyngeal podning. Ved klinisk mistanke fastholdes isolation og prøven gentages efter et døgn. Herefter, overvej trachealsugning, da podning fra øvre luftveje kan være falsk negativ)
- Svælgpodning til PCR-analyse for Influenza A/B og RS virus afhængig af sæson
- Svælgpodning til PCR-analyse for atypiske (mycoplasma/chlamydia)
- Ekspektorat til D+R
- Bloddyrkning
- Urinstix og urindyrkning

Ovenstående diagnostik anbefales udført ved modtagelsen af patienten og inden overflytning til sengeafsnit.

## 5. Radiologiske modaliteter

Røntgen af thorax er den hyppigst anvendte modalitet og bør bestilles på alle indlæggelseskrævende patienter med COVID-19. CT-scanning er sjældent indiceret i den akutte fase af COVID-19 medmindre der opstår mistanke om anden patologi, som kræver CT diagnostik. Fokuseret lungeultralydsscanning og generel lungeultralydsscanning (F-LUS/LUS) er anvendeligt til at følge sygdommens udvikling og opspore komplikationer bedside med lav smitterisiko.

## **Røntgen af thorax**

Røntgen af thorax kan være normalt på trods af indlæggelseskrævende sygdom. Typiske forandringer er diffust afgrænsede infiltrater. Det lader til, at progredierende forandringer over kort tid er associeret med en dårlig prognose, ligesom der også lader til at være en sammenhæng mellem udbredelsen af infiltrater og prognosen [14].

## **CT**

Selv patienter med meget få symptomer kan manifestere ret udtalte forandringer på CT. I et studie fra Wuhan, Kina fandt man at patologiske fund ved CT kunne ramme alle lungesegmenter, men der var en lille tendens til, at højre underlap oftere var involveret. 79% af patienterne havde bilaterale forandringer, 54% havde perifert beliggende matglasinfiltrater og 44% havde diffuse forandringer. Typiske mønstre var matglasinfiltrater (65%), fortykkede interlobulære septae (35%), luftbronkogram (47%), crazy paving (10%) og pleural fortykkelse. Pleuraeffusion var sjældent og sås kun hos 5% [15].

## **Lungeultral lyd (F-LUS/LUS)**

Lungeultral lyd er i høj grad anvendeligt hos patienter med COVID-19. Det er især velegnet til at følge sygdommen radiologisk over tid samt erkende komplikationer som konsolidering, atelektase og pneumothorax.

Fundene ved lungeultral lyd hos patienter med COVID-19 er undersøgt i et mindre studie fra Kina [16]. Her finder man, at de hyppigste fund er 1) fortykket pleura, 2) B-linjer i forskellige mønstre, herunder fokale, multiple og konfluerende 3) konsolideringer og luftbronkogrammer samt 4) regression af B-linjer når patienten kommer sig og dermed dominerende A-linje-mønstre.

## **6. Overvejelser om behandlingsniveau**

Hos alle patienter og i særdeleshed patienter med COVID-19 bør der ved indlæggelsen tages stilling til behandlingsniveau. Beslutningen bør tages af den første læge, der ser patienten. Er denne ikke speciallæge skal beslutningen konfereres med speciallæge/bagvagt.

Valget af behandlingsniveau har stor betydning for valget af strategi for behandling med ilt og respirationsstøtte. Generelt gælder det, at patienter, der er respiratorkandidater og har hypoxisk respirationssvigt og ikke responderer på iltterapi i moderate flow op til 15L, bør konfereres med intensivlæge med henblik på overflytning til intensiv afdeling. Man bør overveje at advisere intensivlæge allerede ved kliniske tegn til progression og iltkrav på 5 liter/minut eller højere. For patienter med hyperkapnisk respirationssvigt og KOL, bør intensivlæge kontaktes ved manglende effekt af NIV behandling, såfremt der er truffet beslutning om, at patienten bør tilbydes respiratorbehandling.

## 7. Iltbehandling og respirationsstøtte

Alle afdelinger, der håndterer COVID-19 patienter, kan blive involveret i behandling med ilt og respirationsstøtte. Patienter med COVID-19 kan ved affektion af nedre luftveje udvikle hæmmet gasudveksling (kompromitteret diffusion) samt øget grad af shunt (ventilations-perfusions-mismatch), der fører til respirationsinsufficiens eller decideret respirationssvigt. Generelt skelnes mellem 4 typer af respirationssvigt:

- Type 1 respirationssvigt også kaldet hypoxisk respirationssvigt
- Type 2 respirationssvigt også kaldet hyperkapnisk respirationssvigt
- Type 3 respirationssvigt ses postoperativt
- type 4 respirationssvigt ses ved shock som følge af hypoperfusion

De dominerende typer af respirationssvigt ved COVID-19 på sengeafdelinger vil være type 1 og i mindre grad type 2. Nedenfor opsummeres vores anbefalinger for behandling af henholdsvis type 1 og 2 respirationssvigt.

### ***Hypoxisk respirationssvigt (type 1)***

#### **Ilt/O<sub>2</sub>**

Der foreligger ikke evidens for den optimale iltbehandling til COVID-19 patienter, hverken med hensyn til metode eller target saturation (SpO<sub>2</sub>).

Hos patienter med behov for fraktion af inspireret ilt (FiO<sub>2</sub>) < 0,40 bør anvendes konventionelt binasalt kateter eller high flow kateter med ufulgt ilt, idet det giver den mindste risiko for aerosolspredning. Ved behov for FiO<sub>2</sub> > 0,40 (svarende ca. til 5 liter/min på nasalkateter) henvises til nedenstående afsnit om high flow nasaloxxygen (HFNC).

WHO anbefaler til voksne, ikke gravide patienter med COVID-19, at SpO<sub>2</sub> tilstræbes > 90 % når patienten er stabiliseret, mens man indledningsvis til patienter, som er kritisk syge (shock, coma, kramper, truende vejrtrækningsstop), bør tilstræbe SpO<sub>2</sub> > 94 % [17]. De britiske guidelines for akut iltbehandling anbefaler, at man for akut syge uden risiko for hyperkapni tilstræber SpO<sub>2</sub> i intervallet 94-98 % [18]. En metanalyse fra Lancet med 16.037 patienter fandt en overdødelighed ved liberal iltbehandling i forhold til konservativ iltbehandling, men de fleste studier var baseret på akut cerebral eller kardiell iskæmi [19]. Et enkelt studie med 480 patienter på en intensiv afdeling fandt dog også øget mortalitet ved liberal iltbehandling i forhold til konservativ iltbehandling [20].

Sundhedsstyrelsen har i 2019 udgivet en national klinisk retningslinje for iltbehandling af akut syge voksne patienter, hvor der er en svag anbefaling imod iltbehandling til patienter med SpO<sub>2</sub> ≥ 94 % og en svag anbefaling for at titrere SpO<sub>2</sub> til 94-98 % for akut syge med SpO<sub>2</sub> < 94 % [16]. Et studie med patienter med ARDS, som blev randomiseret til intensiv behandling og SpO<sub>2</sub> 88-92 % versus SpO<sub>2</sub> > 96 %, fandt mulig overdødelighed efter 90 dage og studiet blev stoppet af safety board [17]. Surviving Sepsis Campaigns retningslinjer for COVID-19 har en stærk anbefaling for iltbehandling ved SpO<sub>2</sub> < 90 %, en stærk anbefaling mod at titrere ilttilskud til SpO<sub>2</sub> > 96 %, og anbefaler SpO<sub>2</sub>

target i intervallet 92-96 % [1]. Det er velkendt at en høj  $\text{FiO}_2$  udøver en toksisk effekt i lungerne (Lorrain Smith effekten) [21]. Ved mild/moderat grad af langesvigt kan man titrere ilttilskud i henhold til Sundhedsstyrelsens anbefalinger med  $\text{SpO}_2$  target på 94-98 %. Ved fulminant langesvigt med behov for mere end 10-15 liter ilt/min, kan det være nødvendigt at acceptere en lavere  $\text{SpO}_2$  for at reducere  $\text{FiO}_2$ , dog bør  $\text{SpO}_2$  være mindst 90%. For gravide kvinder bør  $\text{SpO}_2$  target altid være 94-98 %. Patienter med KOL og COVID-19 bør behandles med ilt i forhold til gældende KOL-retningslinjer, som enslydende anbefaler  $\text{SpO}_2$  i intervallet 88-92 % [18]. Samme  $\text{SpO}_2$  target kan anvendes til andre patientgrupper med risiko for hyperkapnisk respirationssvigt.

Til patienten med type 1 respiratorisk svigt anbefales det at starte iltbehandling med 0-5 liter ufugtet ilt på standard binasalt kateter. Såfremt man ikke kan opretholde  $\text{SpO}_2$ -target på denne iltterapi, anbefales, at man initialt øger flow til 6-15 liter ufugtet ilt på Optiflow™ nasalkateter og overvejer behandling med ENTEN kontinuerlig CPAP ELLER High-Flow. I kortere perioder kan man anvende ilt på reservoirpose (Tabel 2).

#### **DLS anbefaler**

- At man ved iltbehov < 10-15 liter og hos gravide tilstræber en saturation på 94-98%
- At man ved iltbehov > 10-15 liter tilstræber en saturation på mindst 90%
- At man hos den kronisk lungesygge (KOL) tilstræber en saturation på 88-92%

#### **High flow nasal cannula (HFNC)**

HFNC behandling kan ifølge WHO's anbefalinger overvejes i forbindelse med respiratorisk hypoxisk svigt i COVID-19 patienter [17]. HFNC kan således både benyttes til patienter med COVID-19, som er respiratorkandidater og til de, som ikke er respiratorkandidater.

HFNC er tidligere vist at være anvendeligt i forbindelse med mildere tilfælde af Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), hvor mindre end 1/5 af patienterne havde behov for eskalering til respiratorbehandling [22]. De første erfaringer med HFNC i forbindelse med COVID-19 har vist en reduktion i intubationsraten [23, 24]. Selv hos patienter med svær COVID-19 infektion er der set lovende resultater med HFNC behandling på patienter i bugleje [25]. Holdningerne til brug af HFNC i forbindelse med COVID-19 behandling er dog meget varierende i forskellige landes guidelines [26]. Dette skyldes ikke mindst at der i forbindelse med COVID-19 har været bekymringer for partikelemissionen fra HFNC. Flere studier har dog vist, at partikelemissionen er meget begrænset [27–30]. Selv ved flow på 60 L er partikelspredningen ved udånding mindre end ved 5 liter ilt på almindeligt nasalt kateter [27, 28]. Samtidig har et studie indikeret at opvarmning til 37° og vanddampsmætning kan mindske risiko for smittespredning af SARS-CoV-2 [12]. Praktisk erfaring fra USA og Lombardiet foreslår at lade HFNC-behandlede patienter benytte mundbind. Derudover, for at sikre mindst mulig partikelemission, anbefales det at benytte størst mulig Optiflow™-kateter, se DLS instruks om [HFNC behandling](#).

Til monitorering af patienter med respiratorisk påvirkning i behandling med HFNC kan benyttes det såkaldte Respiratory Rate oxygenation index (ROX) [31]:

$$ROX = \frac{\frac{SpO_2(\%)}{FiO_2(\%)}}{respirationsrate}$$

Et ROX index > 4.88 indikerer nedsat risiko for intubation og dermed kan HFNC behandling fortsat benyttes, mens et ROX index < 2,85 bør føre til intubation, hvis dette vurderes indiceret hos den enkelte patient. I mellemliggende niveau bør patienten monitoreres tæt [31]. Index er benyttet under COVID-19 epidemien i Wuhan til monitorering af patienter i HFNC behandling (Figur 1)[32]. Eksempel på ROX-udregning: SpO<sub>2</sub>: 90 %, FiO<sub>2</sub>: 0,70, RR: 30 medfører ROX-index = 4,28. FiO<sub>2</sub> kan aflæses på display på Airvo 2.

**Tabel 1. ROX-Score for vurdering af High-Flow behandling**

ROX	
≥4.88	Lille risiko for behov for intubation
3,85-4.87	Tæt monitorering med henblik på mulig intubation
2,85-3.84	Monitorering på intensiv. Stor risiko for intubation
<2.85	Overvej intubation

Varmtvandsfugtere (fx MR850 fra Fisher & Paykel) som kan generere temperatur på 37° og som har opvarmet tubesystem kan med Optiflow næsekateter benyttes på lige fod med regelrette HFNC-udstyr. Andre varmtvandsfugtere med Optiflow nasalkateter kan bruges som alternativ til dedikeret HFNC-system, men man skal være opmærksom på at systemet genererer betydelig flere aerosoler end HFNC og anvende passende værnemidler (FFP2/FFP3) [14]. Som ovenfor kan patienten benytte mundbind for at mindske partikelemissionen.

## CPAP

Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) kan administreres med forskelligt udstyr og med varierende tryk og varighed. Principielt skelnes mellem intermitterende CPAP (iCPAP) og kontinuerlig CPAP (kCPAP). iCPAP kan administreres med engangsudstyr, Whisperflow™ eller simple eldrevne CPAP-apparater. kCPAP kan administreres ved hjælp af dedikeret CPAP-udstyr eller NIV-respiratorer i CPAP-mode.

Der er kun beskedne evidens for effekt af iCPAP. iCPAP kan anvendes i behandlingen af atelektaser og til sekretmobilisering, idet mekanismen bag sidstnævnte effekt formentlig er forbedring af kollateral ventilation som mobiliserer sekretet [33]. iCPAP øger Funktionel Residualkapacitet (FRC) og rekrutterer alveoler, effekten er kun til stede mens behandlingen gives, hvorfor iCPAP oftest vil være ineffektivt på grund af for kort behandlingsvarighed.

kCPAP har været anvendt som hjemmebehandling ved obstruktiv søvnapnø (OSA) og til behandling af lungeødem, hvor det reducerer mortaliteten og behovet for intubation i samme grad som NIV. kCPAP rekrutterer kollaberede alveoler, hvilket forbedrer oxygeneringen, og øger lungernes compliance, hvorved vejrtrækningsarbejdet mindskes.

WHOs guidelines for COVID-19 har ikke nogen anbefaling af CPAP til voksne patienter med COVID-19 [17]. Surviving Sepsis Campaign anbefaler behandling af ARDS ved COVID-19 med højt PEEP under mekanisk ventilation, hvilket også ved andre tilstande med ARDS har vist sig at være bedre end lavt PEEP [34]. Da PEEP og CPAP fysiologisk har samme effekt kan der argumenteres for anvendelsen af CPAP med relativt højt tryk.

De italienske retningslinjer fra Italian Thoracic Society og Italian Respiratory Society for COVID-19 anbefaler kCPAP med 10-12 cm H<sub>2</sub>O såfremt patienten ikke responderer sufficient på tilførsel af 10-15 liter ilt [34]. CPAP er ofte nødvendig 24 timer i døgnet i flere dage, men med indlagte pauser i behandlingen, hvor patienten kan behandles med enten HFNC eller ilt på reservoirpose. CPAP er bl.a. i Italien anvendt i form af "helmet-CPAP" for at minimere aerosolspredning, men maske-CPAP med fullface-maske, der dækker næse og mund, er funktionelt ligeværdigt og kan anvendes med passende forholdsregler mod smittespredning [35].

Kontinuerlig CPAP har fysiologisk en række gavnlige effekter på gasudvekslingen ved COVID-19 og kan anvendes til patienter som ikke responderer tilstrækkeligt på iltbehandling alene, forud for NIV eller intubation. Det anbefales at starte med tryk på 10 cm H<sub>2</sub>O, som kan titreres hos de fleste patienter i intervallet 8-12 cm H<sub>2</sub>O, idet det øges ved utilstrækkelig effekt på oxygenering, og reduceres såfremt det respiratoriske arbejde øges eller patienten ikke kan tolerere det høje tryk. Der bør ikke anvendes tryk på > 15 cm H<sub>2</sub>O uden intensiv monitorering. Udtrapning af CPAP kan foregå ved at aftrappe trykket gradvist til 5 cm H<sub>2</sub>O og/eller ved at indlægge længere pauser i behandlingen. **OBS:** Iværksættelsen af kontinuerlig CPAP på sengeafsnit kræver tæt overvågning af patienten, som skal være vågen og hæmodynamisk stabil. Effekten af CPAP skal indtræde umiddelbart i form af faldende respirationsfrekvens og iltbehov, ellers kontakt intensiv afdeling. Såfremt iltbehovet under CPAP igen stiger til udgangspunktet før CPAP skal intubation også kraftigt overvejes. Ved manglende erfaring med kontinuerlig CPAP på sengeafsnit bør behandlingen foregå i intensivt regi.

## **BiPAP/NIV**

Anvendelsen af BiPAP/NIV til behandling af hypoxisk respirationssvigt ved COVID-19 er meget dårligt belyst. Der foreligger ingen randomiserede studier. Tidligere studier der fokuserede på anvendelse af NIV til virale pneumonier og hypoxisk respirationssvigt rapporterede om failure rater på mellem 30 og 33% og et nyere studie lavet i forbindelse med epidemien af influenza A (H1N1) meldte om failure rater på mellem 13 og 77% [36].

Generelt bør anvendelsen af NIV på denne indikation foregå på intensiv- eller intermedieær afdeling hvor der hurtigt kan konverteres til endotrakeal intubation og regelret respiratorbehandling. Der bør benyttes partikelfilter på udåndingsporten, som skal sidde på slange, ikke på maske, se Figur 1. Filteret skal sidde enten mellem maske og udåndingsport eller direkte på udåndingsporten.

Hos patienter som ikke skal eller kan tilbydes intensiv terapi, kan NIV behandling overvejes ved manglende effekt af behandling med ilt, HFNC og CPAP, men bør foregå under tæt observation og man bør anvende lave tidalvolumina (4-8 mL/kg) [34] og starttryk på EPAP 10/IPAP 20.

På grund af øget risiko for partikelspredning bør man hos COVID-19 inficerede patienter undlade at benytte fugter i forbindelse med NIV-behandling. Derudover anbefales det at være meget opmærksom på masketilpasning for at opnå minimal leak og dermed mindsket partikelspredning.

**Tabel 2 – Flowchart for behandling og valg af værnemiddel for type 1 respirationssvigt**

<b>Type 1 respiratorisk svigt: Mål: Alle patienter uden KOL (O<sub>2</sub>saturation mål 92-96%) + KOL uden hypercapnisk acidose: O<sub>2</sub>saturation 88-92%. KOL+hypercapnisk acidose : se næste side</b>	
Mild—Moderat COVID-19 sygdom: Målsaturation opnås med ≤ 5 L O <sub>2</sub> /min	Værnemidler (altid inkl. alm. Iso-udstyr)
Brug almindeligt nasalkateter	kirurgisk maske, dog:
Holder "målsaturationen" ↑	<2 m: FFP3 / FFP2
Holder IKKE "målsaturationen" ↓	
Svær COVID-19 sygdom: Målsaturation opnås med 6-15 LO <sub>2</sub> /min sv. til 40-60% FiO <sub>2</sub>	
Overvej at varsle vagthavende på intensiv afdeling (ITA) at pt. bliver dårligere	
Brug enten: - Kontinuerlig CPAP. Start med indstilling 10 cm H <sub>2</sub> O, evt. øge tryk → eller - "High flow kateter" på Optiflow®. Flow ca. 45 L/min → eller - ilt på reservoirmaske	- Opstart, fjernelse, pause: FFP3 maske (om muligt), ellers FFP2 - Gå ind på stuen under behandling: <2 m FFP2 maske.
Holder "målsaturationen" ↑	
Holder IKKE "målsaturationen" ↓	
Meget svær COVID-19: Målsaturation opnås med >15 LO <sub>2</sub> /min sv. til >60% FiO <sub>2</sub>	
Fuldt behandlingsniveau – ITA tilsyn akut	Begrænset behandlingsniveau svarende til minus ITA/respirator
Efter aftale med ITA enten "Airvo" på IMA plads med >15L LO <sub>2</sub> /min eller ITA. Vil oftest bestå af intubation og respirator	Forsøge Non-invasiv ventilation i f.eks. 2 timer med EPAP 10/IPAP 20
	- Opstart, fjernelse, pause: FFP3 maske (om muligt), ellers FFP2 - Gå ind på stuen under behandling: <2 m FFP2 maske.

**Generelt gælder følgende forhold vedr. iltbehandling, ventilationsstøtte og fugtning:**

Nasalkateter, 0-5 liter ilt	Aldrig fugtet
Kontinuerlig CPAP eller NIV-behandling	Aldrig fugtet
HFNC via Airvo 2 eller evt. Varmtvandsfugter	Altid fugtet

Ovenstående gælder kun for behandling af patienter med påvist eller mistænkt COVID-19.

### Hyperkapnisk respirationssvigt (type 2)

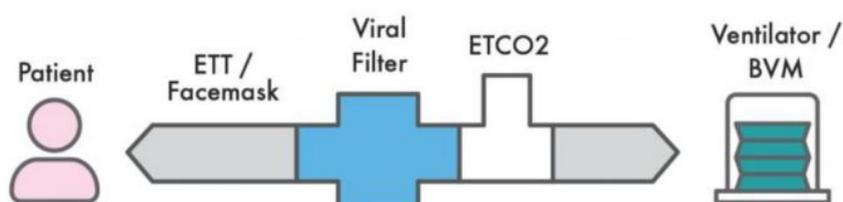
Patienter med eksisterende KOL som udvikler exacerbation er i øget risiko for at udvikle hyperkapnisk respirationssvigt og respiratorisk acidose. Behandlingen heraf er NIV behandling efter de retningslinjer der er skitseret i DLS retningslinje for dette samt GOLD [37, 38]. Patienter med astma og uden kendt lungesygdom kan også udvikle hyperkapnisk respirationssvigt og behandlingen af dette bør foregå på intensiv afdeling.

Hos patienter med hjemme-NIV anbefales til COVID-19 smittede patienter ikke anvendelse af fugterkammer af hensyn til smittespredning til hjælpe-personale i hjemmet.

**Tabel 3 – Flowchart for behandling og valg af værnemiddel for type 2 respirationssvigt**

Type 2 respiratorisk svigt: KOL patienter med hypercapnisk acidose. Mål: Arteriel saturation 88-92%		
Mild—Moderat COVID-19 sygdom: Målsaturation opnås med $\leq 5$ L O <sub>2</sub> /min	Værnemidler (altid inkl. alm. Iso-udstyr) - Opstart, fjernelse, pause, mingelering: FFP3 maske (om muligt), ellers FFP2 - Gå ind på stuen under behandling: < 2m: FFP2 maske.	
NIV behandling som vanligt. Ilttilskud pr. NIV maske		
Holder "målsaturationen"	Holder IKKE "målsaturationen"	
Svær COVID-19 sygdom: Målsaturation opnås med 6-15 LO <sub>2</sub> /min sv. til 40-60% FiO <sub>2</sub>	- Opstart, fjernelse, pause: FFP3 maske (om muligt), ellers FFP2 FFP2 maske.	
Overvej at varsle vagthavende på intensiv afdeling (ITA) at pt. bliver dårligere		
Øge ilttilskud pr. NIV maske. Hvis dette ikke er nok. Forsøge at øge både EPAP og IPAP (NB altid min. 7 cm H <sub>2</sub> O imellem)		
Holder "målsaturationen"	Holder IKKE "målsaturationen"	
Meget svær COVID-19: Målsaturation opnås med >15 LO <sub>2</sub> /min sv. til >60% FiO <sub>2</sub>	- Fjernelse: FFP3 maske (om muligt), ellers FFP2 - Gå ind på stuen under behandling < 2m : FFP2 maske.	
Fuldt behandlingsniveau – ITA tilsyn akut		Begrænset behandlingsniveau svarende til minus ITA og minus respirator
Efter aftale med ITA enten "Airvo" på IMA plads med >15L LO <sub>2</sub> /min eller ITA. Vil oftest bestå af intubation og respirator		Overgang til palliation

**Figur 1. Skitse af hvordan rækkefølgen skal være ved CPAP/NIV: Patient - uventileret maske - filter - udåndingsport - respirator**



Collaboration between Safe Airway Society + RNS ASCAR

@SafeAirway + @Rnsascar



v1.1 March 2020

### Nebuliseret inhalationsmedicin

Partikelemission er betydelig ved brug af nebuliseret medicin på maske [27]. Selv ved indgift af nebuliseret medicin på næb er partikelemissionen betydelig, med mindre der benyttes næb med partikelfilter [39].

Smittespredning i forbindelse med nebuliseret inhalationsmedicin er velkendt fra såvel influenza- som SARS udbrud [40–42]. Derfor er indgift af inhaleret medicin på nebulisator ikke anbefalet i forbindelse med COVID-19 udbruddet.

Til behandling med korttidsvirkende beta-2-agonist (SABA) og/eller korttidsvirkende muscarinic antagonists (SAMA) kan benyttes følgende systemer:

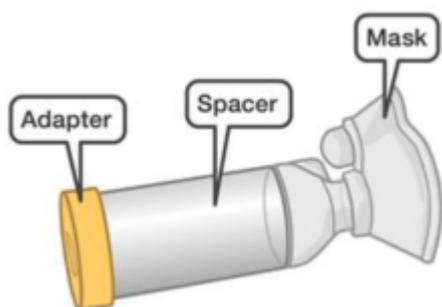
#### *Spacer-behandling med maske*

Ved administration af inhalationsmedicin er mængden af medicin leveret til patienten ligeværdig med nebulisering på næb; overlegen sammenlignet med nebulisering på maske, men underlegen sammenholdt med nebulisering med MESH-teknologi [43, 44].

Ved administration af medicin sættes valgte inhalationsspray i adapter, spacer med spray rystes, der indgives en dosis i spacer og patienten inhalerer derefter medicinen gennem masken (Figur 2). Metoden kræver minimal evne til Kooperation fra patienten.

Spacer med mundstykke i stedet for maske kan anvendes til patienter som kan kooperere til dette.

**Figur 2. Spacer**



## **8. Antimikrobiel behandling og anden dokumenteret medikamentel behandling af COVID-19**

### **Antivirale midler mod Corona-virus**

#### *Remdesivir*

Remdesivir hæmmer den virale, RNA-afhængige RNA polymerase, og har in vitro hæmmende effekt på severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2. Resultaterne af Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 (ACTT-1) har vist, at Remdesivir forkorter tiden til klinisk bedring ved COVID-19 [45]. For personer med hypoksisk COVID-19 pneumoni, uden behov for mekanisk ventilation, var der desuden en nedsat risiko for død (hazard ratio 0,22 (95% konfidensinterval: 0,08-0,58)) inden for 14 dage efter behandlingsstart. For samme patientgruppe var der ikke en signifikant forskel om Remdesivir blev givet i 5 eller 10 dage.

Indikation (alle til stede):

- Hypoksisk COVID-19 pneumoni (indlagt)
- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve
- Alder  $\geq$  12 år
- Lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax.
- Perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>)  $\leq$  94% uden ilttilskud, eller behov for tilskud af ilt, eller behov for mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membran oxygenation (ECMO)

#### Kontraindikationer:

- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR)  $<$  30 ml/minut eller dialyse/hæmofiltration
- Plasma alanin aminotransferase (ALAT)  $>$  5 x øvre normalgrænse
- Overfølsomhed overfor Remdesivir
- Multiorgansvigt
- Brug af  $>$  1 pressorstof for septisk shock
- Graviditet og amning

#### Dosering:

- Første døgn gives intravenøs Remdesivir 200 mg x 1, og herefter 100 mg dagligt i yderligere 4 dage for hypoksisk COVID-19 pneumoni (op til 10 dage ved behov for mekanisk ventilation). Remdesivir pauseres ved eGFR  $<$  30 ml/min, dialyse eller ALAT  $>$  x 5 øvre normalgrænse. Pauserede dage tæller som behandlingsdage hen mod 5 eller 10 dages samlet behandling.
- 100 mg blandes op i 100-250 ml isotonisk NaCl og infunderes over 20-60 min. Seponeres såfremt patienten udskrives inden den planlagte behandling er gennemført.

### **Anti-inflammatoriske farmaka mod Corona-virus relateret til hyperinflammation**

#### *Dexamethason*

Dexamethason er et syntetisk kortikosteroid med overvejende glukokortikoid virkning. Der er flere randomiserede studier der undersøger effekten af kortikosteroider ved COVID-19 indlagte patienter. Det klart stærkeste af disse er det engelske "RECOVERY" studie, som har publiceret resultaterne i *New England Journal of Medicine*, omkring effekt og brug af dexamethason [46].

Disse resultater viser en aldersjusteret rate-ratio for død af alle årsager: 0.83; 95% CI: 0.75 til 0.93;  $P < 0.001$ ) for alle indlagte patienter der fik dexamethason. Effekten på dødeligheden varierede meget afhængigt af patientens tilstand ved start af behandling, og således observerede man at i dexamethason-armen i studiet var incidensen af død lavere end i kontrolgruppen hos patienter der var i mekanisk ventilation (respirator) ved inklusion: 29.3% vs. 41.4%; rate ratio, 0.64; 95% CI: 0.51 til 0.81, og hos dem der modtog supplerende ilt men uden behov for respirator: 23.3% vs. 26.2%; rate-ratio, 0.82; 95% CI: 0.72 til 0.94), men der var tilsyneladende ingen beskyttende effekt blandt patienter der ikke havde behov for iltbehandling: 17.8% vs. 14.0%; rate-ratio, 1.19; 95% CI: 0.91 til 1.55). Sidstnævnte gruppe ser ud til enten at være neutralt stillet eller lidt værre, hvis de behandles med dexamethason. Den overordnede konklusion er derfor at blandt indlagte patienter med påvist

COVID-19 og som bruger ilt, enten i eller udenfor respirator, nedsætter dexamethason i doser som dem der blev givet i RECOVERY studiet, dødeligheden med ca. 20-35% relativt.

Indikation: Indlagte patienter med COVID-19 positiv PCR, der skal modtage ilttilskud (enhver art) for at holde en perifer ilt-saturation på min 94%.

Dosering: Ved oral dosering gives tablet Dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage. Ved intravenøs dosering gives Dexavit 8 mg dagligt i op til 10 dage. Seponeres såfremt patienten udskrives inden de 10 dages behandling er gennemført.

Der er ikke dokumentation for at forlænge behandlingen, men heller ikke for at lade være. Det anbefales at det er en konferencebeslutning at fortsætte udover 10 dage og at der i givet fald lægges vægt på om pt. har ARDS og om dosis skal ændres svarende til dette.

### **Antibakterielle midler**

Antibakterielle midler virker ikke mod virus, så rationalet for behandling med sådanne midler er at behandle mistænkt/bekræftet bakteriel infektion. Et studie har vist at 50% af patienter der døde fik en sekundær infektion vs. 1% hos patienter der overlevede,  $p < 0.0001$  og at septisk shock var til stede hos 70% vs. 0% i samme grupper [47]. Der er ikke solide data om præcist hvilke mikroorganismer der giver sekundære infektioner, men det må mistænkes i høj grad at være bakterielle infektioner. Der er således grund til at tro at bakterielle infektioner spiller en rolle i sygdomsudviklingen og formentlig også vedrørende patientens prognose.

Indtil videre anbefales det, ved indlæggelse, og til en hver tid under indlæggelsen, at ved mistanke om sekundær bakteriel infektion, da at behandle med bredspektrede antibiotika (da den bakterielle ætiologi til de sekundære infektioner ikke er klarlagt). Infektionsdiagnoser stilles som vanligt. Formentlig vil den mest hyppige og klinisk betydende sekundære infektion være pneumoni. Det står ikke klart om skelen mellem samfundserhvervet (inden eller op til 48 timer efter indlæggelsen) og hospitalserhvervet pneumoni (opstået  $\geq 48$  timer efter indlæggelsen) giver mening, hvorfor der indtil videre anbefales følgende uafhængigt af hvornår pneumonien opstår:

### **Pneumoni (mistanke eller bekræftet)**

Se mikrobiologi ovenfor. Der tilsikres prøvemateriale af relevante kategorier før opstart af antibiotika.

Empirisk behandling:

Ikke indlagt på intensiv afdeling (ITA) og med iltkrav  $\leq 5$  LO<sub>2</sub>/min og/eller FiO<sub>2</sub> $\leq 0.4$ :

- Tåler penicillin:
  - Inj. Piperacillin/Tazobactam 4g+0.5g x 4 i.v. \*
- Penicillinallergi:
  - Inj. Cefuroxim 1.5 g x 3 i.v. \*
- Behandlingssvigt (2-3 dage uden betydende klinisk eller paraklinisk bedring):

- Inj. Meropenem 1 g x 3 i.v. \*

\*Justeres ved nedsat nyrefunktion og ved lav eller høj vægt efter sædvanlige retningslinjer (se. f.eks. [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk)).

NB: Pga. den formentligt hurtigt fremadskridende sygdom og den betydende uklarhed mht. ætiologien til sekundære infektioner, anbefales for nuværende ikke smalspektrede antibiotika til hospitalsindlagte med mistænkt eller bekræftet sekundær infektion.

Indlagt på ITA eller har iltkrav > 5 LO<sub>2</sub>/min og/eller FiO<sub>2</sub> > 0.4

- I henhold til ITA-instruks.

## 9. Sepsisbehandling

Der refereres til Surviving Sepsis campaign COVID-19 guidelines. Herudover er en hurtig oversigt med et simpelt flowchart over behandling af kritisk syge med COVID-19 nyligt publiceret [48].

Mht. antibiotika ved sepsis og COVID-19 kan det nævnes at ved infektion med Coronaviruset MERS, fandt man at 20-25%% af kritisk syge havde bakteriel co-infektion [49].

Flere har påpeget en mulig parallel til andre alvorlige virale infektioner, såsom influenza, hvor der er konstateret en høj forekomst af sekundær særlig svær S. aureus pneumoni, hvorfor der gøres overvejelse om at dække for denne mikroorganisme [50].

Herudover kan det nævnes at nogle af de hyppigste mikroorganismer dyrket fra septiske intensivpatienters lunger som sekundære patogener er Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens og Pseudomonas aeruginosa.

## 10. Anden behandling - ARDS

ARDS som komplikation til COVID-19 (**NB gælder ikke ARDS generelt**): En beskrevet komplikation til COVID-19 er Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS), som er en meget svær tilstand at behandle og som hyppigst diagnosticeres ved de såkaldte "Berlin kriterier" [51]:

- Bilaterale matglasinfiltrater /vattede infiltrater /konsolideringer
- Ingen anden oplagt årsag der kan forklare billedet
- Svær hypoxæmisk respiratorisk svigt (Type 1 respiratorisk svigt)

Behandlingen af dette ligger på ITA. Et nyligt randomiseret studie har vist en effekt af dexamethasonbehandling [52], men anbefales ikke rutinemæssigt og bør foregå op intensiv afdeling. Bugleje /"Prone positioning" er en anden behandling som er fundet at kunne reducere 28-dages dødeligheden fra 33% til 16%, p<0.0001 i et enkelt velgennemført RCT [53]. Denne intervention er også blevet brugt under COVID-19 [54], om end behandlingsresultaterne specifikt til COVID-19-relateret ARDS er uklare.

## 11. Anvendelse af procalcitonin (PCT)

Der er få rapporter om initial PCT niveau ved indlæggelsen af COVID-19 patienter [55, 56]. Der findes lav PCT (<0.5 ng/ml) hos ca. 95% af patienterne og median PCT ligger lavt (0.13 ng/ml) og uafhængigt af om patienten har hypoksæmi. Der foreligger ikke systematiske undersøgelser af sekventielle målinger af PCT hos patienter med COVID-19 infektion, hvorfor det er uafklaret om PCT kan bruges til tidlig detektion af sekundær bakteriel infektion i forløbet. Det er tidligere vist i cellestudier, at IFN- $\gamma$  kan hæmme PCT respons [57] og man kan således formode at COVID-19 infektionen hæmmer PCT i visse tilfælde selvom der er sekundær bakteriel infektion. Således anbefales indtil videre ikke at lave sekventielle PCT-målinger ved COVID-19 infektion hos hospitalsindlagte, og værdien af en initial PCT er uklar.

## 12. Antitrombotisk behandling

Flere nye studier peger på at infektion med COVID-19 fører til aktivering af den systemiske koagulation og øger forekomsten af tromboemboliske komplikationer [58], men den patofysiologiske mekanisme er dårligt belyst og formentlig multifaktoriel. Medvirkende årsager kan være nedsat antitrombin og øget D-dimer [59] samt epitelcelledysfunktion og endothelitis som medfører vasokonstriktion, efterfølgende organiskæmi, øget inflammation og vævsødem ledende til en prokoagulativ tilstand [60].

Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) har publiceret en vejledning for tromboseprofylakse for patienter med COVID og her foreslås behandling med lavmolekylært heparin (LMH) i profylaksedoser efter nedenstående tabel [61].

**Tabel 4. DSTHs anbefalinger for tromboseprofylakse**

<b>COVID-19-positiv patientgruppe</b>	<b>Anbefalet tromboseprofylakse</b>
Ikke indlagte	Ingen tromboseprofylakse
Indlagt af anden medicinsk årsag	Indiceret hvis patienter har én af følgende risikofaktorer: > 60 år, immobiliseret, aktiv cancer, tidligere VTE eller alvorlig trombofili (antitrombinmangel, protein C- eller S eller homozygot for faktor V Leiden)  Fragmin® 5.000 ie x 1 dgl eller Innohep® 4.500 ie x 1 dgl eller Klexane® 40 mg x 1 dgl
Indlagt pga COVID-19, ikke intensiv	Fragmin® 5.000 ie x 1 dgl eller Innohep® 4.500 ie x 1 dgl eller Klexane® 40 mg x 1 dgl

Det skal understreges at ovenstående ikke bygger på RCTer med COVID-19 patienter, og at da det er ukendt om lavdosis LMWH kan forhindre lungeemboli hos COVID-19 patienter, bør patienter i sådan profylakse udredes for lungeemboli på samme (liberale) indikation som patienter der ikke får en sådan profylakse.

Ved påvist venøs tromboemboli behandles patienten som ved andre tilstande som skitseret i NBV fra Dansk Cardiologisk Selskab.

Patienter der ved indlæggelsen allerede er i behandling med orale antikoagulantia, kan fortsætte disse og skal ikke have LMH.

Særlige forholdsregler gælder gravide og patienter med nedsat nyrefunktion og her henvises til vejledningen fra DSTH.

### **13. Komorbiditeter**

Ved COVID-19 infektion er der demonstreret en betydelig overhyppighed af kritisk sygdom ved patienter, som har komorbiditeter. Et af de seneste studier fra Washington (dog blot på 21 patienter) [62] er på linje med tidligere studier [63–65]. I nærværende studie havde mere end 85 % én eller flere komorbiditeter. 48 % havde kronisk nyresygdom, 42 % havde hjertesvigt, 33 % havde KOL, 33 % havde diabetes, og 28 % havde søvnapnø. Det var også bemærkelsesværdigt, at opholdet på hospital før intubation kun var 1,5 dage. I et større studie fra New York var de hyppigste comorbiditeter hypertension, overvægt og diabetes [66]. Det afspejler formentlig rutiner i det lokale sundhedsvæsen, men også at lungepatienter, overvægtige, hjertepatienter og nyrepatienter kan blive hårdt ramt [67–70]. Et retrospektivt studie af de fatale tilfælde i en population fra Wuhan viste, at 23 % havde nyresvigt og 29 % havde hjertesvigt [71].

Samlet set må der udover det respiratoriske område rettes opmærksomhed mod bestående komorbiditeter i særdeleshed

- Kardio-vaskulære
- Nefrologiske
- Diabetes (og overvægt)

For det kardio-vaskulære område rettes opmærksomheden mod forværring af iskæmisk hjertesygdom og debut af myokarditis. For det nefrologiske område rettes opmærksomheden mod forværring af bestående nyresvigt og optræden af akut nyresvigt. Angående diabetes anbefales en passende glykæmisk kontrol. I forhold til overvægt må ventilationen justeres, hvad end den foregår via respirator eller non-invasiv ventilation.

Patienter med respiratoriske komorbiditeter bør fortsætte vanlig behandling af kendt lungesygdom.

## 14. Rygning

Det er velkendt, at rygning generelt øger risikoen for både virale og bakterielle luftvejsinfektioner. To systematiske reviews og metaanalyser har begge vist, at aktiv rygning øger risikoen for sygdomsprogression ved COVID-19 med OR på hhv. 2 og 2,5 [72, 73]. Der skal dog tages forbehold for, at andelen af rygere i forhold til baggrundsbefolkningen er stærkt overrepræsenteret i disse studier af overvejende ældre kinesiske mænd. Sammenlignet med aldrig -og ex-rygere, har rygere flere ACE2 receptorer i luftvejsepitelet, og denne receptor binder SARS-CoV-2 virus, hvilket således menes at øge risikoen for COVID-19 hos rygere [74, 75].

## 15. Isolation og værnemidler

Infektiøse aerosoler < 5 µm kan nok svæve næsten uendeligt i de fleste indendørsmiljøer, og i modsætning til eksempelvis influenza er SARS-CoV-2 blevet fundet i aerosoler. SARS-CoV-2 ser desuden ud til at kunne forblive infektiøs > 3 timer i svævende tilstand. Disse faktorer kan være medvirkende til at der i > 10 % af luftprøver fra intern medicinske sengeafsnit i Wuhan blev fundet SARS-CoV-2 DNA. Dette medfører også 1-2 meters afstand til patienter ikke nødvendigvis er nok, afhængigt af indemiljø, ventilation, symptomer og aerosolgenererende producerende procedurer [3].

Der opfordres til at Sundhedsstyrelsens anbefalinger om afstand og mundbind altid opretholdes, også blandt sundhedspersonale, indlagte patienter og pårørende. Herudover anbefales at standardforholdsregler altid overholdes inklusiv relevant påtagning,- brug af og aftagning af værnemidler. Disse inkluderer håndhygiejne og brug af værnemidler, når man er i indirekte og direkte kontakt med patienters blod, kropsvæsker, sekreter (inklusive luftvejssekreter) samt ikke-intakt hud [17].

Kirurgiske masker anvendes til symptomatiske patienter under vurdering og ved transport, og transport af patienter skal minimeres. Patienter med konstateret eller mistænkt COVID-19 isoleres. Ved behov kan patienter med bekræftet infektion i kohorteisoleres. Patienter kan af-isoleres 48 timer efter symptomophør, eller ved 2 på hinanden følgende negative SARS-CoV-2 PCR analyser af trachealsekret med minimum 24 times mellemrum.

Ved aerosolgenererende procedurer som intubation, tracheotomi, og manuel ventilation, bronkoskopi, NIV og CPAP (afhængigt af udstyr), trachealsugning og nebulisation anbefales FFP2 eller FFP3 masker. Ved arbejde inden for 2 meters afstand anbefales tillige visir.

Det er vigtigt at sikre, at hospitalets personale er veluddannet med hensyn til forebyggelse af infektioner, herunder anvendelse af relevante værnemidler [17], og håndtering af patienten bør begrænses til så få personer og så få procedurer, som det er fagligt forsvarligt.

### **Tabel 5. Anbefalinger for anvendelse af værnemiddel til forskellige behandlinger og procedurer**

Ilt på næsebrille (≤15L) (uanset fugtning)	Kirurgisk maske
kCPAP/NIV åbent system (uden filtre)	FFP3/FFP2
kCPAP/NIV lukket system (med filtre)	Kirurgisk maske *+**
HFNC	Kirurgisk maske *+**
Nebulisation	FFP3/FFP2
iCPAP til sekret mobilisering	FFP3/FFP2
Trakealsugning	FFP3/FFP2
Bronkoskopi	FFP3/FFP2

\* Opstart, fjernelse, pause, patienthåndtering, hoste: bruges FFP3/FFP2 masker.

\*\* Hvis indenfor <2 m fra patienten: bruges FFP2 masker evt. FFP3.

## 17. Palliation

I dette afsnit defineres *palliation* som behandling med det formål at forbedre livskvalitet hos patienter og deres pårørende ved at lindre lidelse forbundet med alvorlig eller livstruende somatisk sygdom[76] og *ikke* udelukkende til døende. Det anbefales at samarbejde med lokalt specialiseret palliativt team omkring patienter med svær daglig lidelse.

Patienter indlagt med COVID-19 er indlagt i isolation og deres symptomer kan derfor nemt overses. Det er derfor afgørende at foretage en systematisk symptomscreening. Hyppigt forekommende symptomer er åndenød, hoste, angst, delir[77]

### **Symptombehandling af COVID-19**

#### **Dyspnø**

Udover vanlig ilt og inhalationsbehandling kan lavdosis opioider [78] eller benzodiazepin [79] forsøges.

#### **Angst**

Tilstedeværelse, menneskelig kontakt og samtaler med patienterne om hvem de er og hvad de har lavet før COVID-19 ramte dem. Kropskontakt og berøring såsom at holde i hånd, lægge en hånd på skulderen. Opioider eller benzodiazepiner kan anvendes i lav dosis. Hvis angsten er udløst af dyspnø da starte med at prøve opioid, men hvis det er mere psykologisk dødsangst da start med benzodiazepin – husk altid den menneskelige kontakt[80].

**Hos den døende** er det afgørende at give de pårørende, snart efterladte, lov til at besøge og være hos patienten i den sidste tid [80].

#### **Farmakologisk behandling af snarlig døende patienter**

Nedenstående tabel tager udgangspunkt i lindring af især patienter med forventet restlevetid på få timer til få dage. Som udgangspunkt er udfordringen at balancere den farmakologiske påvirkning således at patienterne pallieres nødvendigt, men uden at opleve for mange bivirkninger af den farmakologiske behandling. Dette kan især være en udfordrende balancegang ved behandling med flere forskellige pallierende farmaka. Behandlingen kan med fordel kombineres med tiltagene beskrevet i de tilstødende afsnit med blandt andet medmenneskelig kontakt.

**Tabel 6 - Farmakologisk behandling af snarlig døende patienter**

<b>Udfordring</b>	<b>Lindringsforslag</b>
Dyspnø	Opioid sc., enten fast eller pn. Dosis justeres baseret på fast opioidbehandling og effekt. Ved opioidnaiv patient startes typisk med 2,5-5 mg sc. pn.
Uro	Benzodiazepin, der anbefales midazolam 1-2,5 mg sc. pn. Kan eventuelt suppleres med opioid sc., hvor der ved opioidnaiv patient kan startes med 2,5 mg sc. pn.
Delir	Serenase 0,5- 2mg sc pn Zyprexa 5 mg sc. pn., maksimal døgndosis er 30 mg[81]. Kan med fordel kombineres med bezodiazepin, eksempelvis i form af midazolam 1-2,5 mg sc. pn. Ved fortsat delirproblematik kan der med fordel tages kontakt til afsnit for specialiseret palliation.

### ***Pårørende til indlagte patienter med COVID-19***

Besøgsrestriktionerne som er en del af COVID-19 indsatsen rammer de pårørende hård. Det er vigtigt med løbende information til pårørende. Hos døende patienter er det internationale anbefalinger at pårørende få lov at tage afsked [80].

### ***Personale der arbejder med COVID-19 patienter***

Arbejdet med en smitsom, potentielt livsfarlig sygdom er en belastning for personalet. Disse anbefalinger bygger på endnu ikke publicerede data fra studier på Herlev & Gentofte hospital.

Det anbefales:

1. Tydelig og hyppig kontakt med ledelsen således at der er konstant og løbende opmærksomhed på den enkelte medarbejders psykiske trivsel.
2. Oprettelse af supervisionsgrupper for personale hvor der regelmæssigt tilbydes supervision med ekstern supervisor[80].
3. Uddannelse af kompetencesygeplejersker således at alle ikke skal stå for sidemandsoplæring og nye sygeplejersker har nogen bestemte at gå til.

Retningslinjer for palliation hos patienter, hvor yderligere behandling med helbredelse for øje ikke er mulig, følger vanlige retningslinjer for palliation, eksempelvis [klaringsrapport om palliation af patienter med non-malign kronisk lungesygdom \[79\]](#). Der bør dog være særligt fokus på pårørende, som ikke har samme mulighed for at være til stede som vanligt.

## **18. Opfølgning efter udskrivelse**

I Sundhedsstyrelsens (SST) nyligt udsendte vejledning 'Senfølger efter COVID-19' anskuer man senfølger som fysiske og psykiske, herunder kognitive helbredsproblemer, der opstår under den primære infektion, eller i tiden umiddelbart efter, og som er vedvarende i minimum 6 uger efter den akutte sygdom [82]. I den internationale litteratur tales om *postacute COVID-19 syndrome* ved

symptomvarigheder over 3 uger eller *chronic COVID-19/Long COVID-19* ved mere end 12 ugers symptomer. Det fremgår af vejledningen fra SST, at henvisning til regionale senfølgeklinikker primært skal ske via almen praksis. Patienter der har været indlagt, skal også følges op via almen praksis, men nogle patienter med komplekse eller langvarige forløb, vil skulle følges op på sygehus, og vil herfra kunne henvises til senfølgeklinik.

Vi vil foreslå, at patienten som enten under indlæggelsen har haft 1) radiologiske forandringer og/eller 2) behov for iltbehandling eller anden respirationsunderstøttende behandling følges op efter 3 måneder. Hvordan patienterne følges op på det enkelte hospital, afhænger af ressourcer og personale, men i Tabel 7 er opsummeret et forslag til et opfølgingsprogram:

**Tabel 7 – Opfølgingsprogram for patienter indlagt med COVID-19**

	3 måneder	6 måneder	12 måneder
Røntgen af thorax	X	X	X
Lungefunktion med diffusion	X	X	X
HRCT (12 mdr: kun hvis abnormt ved 3 mdr.)	X		X
6-minutters gangtest	X		X
Måling af livskvalitet samt funktionsevne via spørgeskemaer (fx SF-12 og Post COVID Functional Status Scale (PCFS))	X	X	X
Blodprøver*	X	X	X

\* Der tages følgende blodprøver: Hæmatologi incl. leukocytttype, D-dimer, CRP, væsketal og levertal (Na, K, Albumin, Kreatinin, Karbamid, ALAT, LDH og basisk fosfatase).

## 19. Revision af guideline

Indeværende guideline forventes revideret løbende.

## 20. Referencer

1. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M, Wunsch H, Cecconi M, Koh Y, Chertow DS, Maitland K, Alshamsi F, Belley-Cote E, Greco M, Laundry M, Morgan JS, Kesecioglu J, McGeer A, Mermel L, Mammen MJ, Alexander PE, Arrington A, Centofanti JE, Citerio G, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. *Intensive Care Med.* Springer Berlin Heidelberg; 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
2. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci. Technol.* Taylor & Francis; 2020; 0: 1–4.
3. Prather BKA, Wang CC, Schooley RT. Reducing transmission of SARS-CoV-2. *Science (80- ).* 2020; 368: 1422–1424.
4. Wilson NM, Norton A, Young FP, Collins DW. Airborne transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 to healthcare workers: a narrative review. *Anaesthesia*

- 2020; 75: 1086–1095.
5. Lai X, Wang M, Qin C, Tan L, Ran L, Chen D, Zhang H, Shang K, Xia C, Wang S, Xu S, Wang W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-2019) Infection Among Health Care Workers and Implications for Prevention Measures in a Tertiary Hospital in Wuhan, China. *JAMA Netw. open* 2020; 3: e209666.
  6. Wilson N, Corbett S, Tovey E. Airborne transmission of covid-19. *BMJ* 2020; 370: 10–11.
  7. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, Wang YY, Xiao GF, Yan B, Shi ZL, Zhou P. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg. Microbes Infect.* 2020; 9: 386–389.
  8. Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2020; : E1–E2.
  9. Nicas M, Nazaroff WW, Hubbard A. Toward understanding the risk of secondary airborne infection: Emission of respirable pathogens. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2005; 2: 143–154.
  10. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12: 1657–1662.
  11. Li J, Fink JB, Ehrmann S. Early View High-flow nasal cannula for COVID-19 patients : low risk of bio-aerosol dispersion. *ERJ Open Res.* 2020; in press.
  12. Wang J, Tang K, Feng K, Lv W. High Temperature and High Humidity Reduce the Transmission of COVID-19. *SSRN Electron. J.* 2020; .
  13. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: A systematic review. *PLoS One* 2012; 7.
  14. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Qiu Y, Wang J, Liu Y, Wei Y, Xia J, Yu T, Zhang X, Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet] Elsevier Ltd; 2020; 395: 507–513 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
  15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
  16. Peng QY, Wang XT, Zhang LN, Critical C, Ultrasound C, Group S. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019 – 2020 epidemic. *Intensive Care Med.* [Internet] Springer Berlin Heidelberg; 2020; : 6–7 Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05996-6>.
  17. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. *Who* [Internet] 2020; 2019: 12 Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).
  18. O’Driscoll BR, Howard LS, Earis J, Mak V. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017; 72: ii1–ii90.
  19. Chu DK, Kim LHY, Young PJ, Zamiri N, Almenawer SA, Jaeschke R, Szczeklik W, Schünemann HJ, Neary JD, Alhazzani W. Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet] Elsevier Ltd; 2018; 391: 1693–1705 Available from:

[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30479-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30479-3).

20. Girardis M, Busani S, Damiani E, Donati A, Rinaldi L, Marudi A, Morelli A, Antonelli M, Singer M. Effect of conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit the oxygen-icu randomized clinical trial. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 2016; 316: 1583–1589.
21. Smith JL. The Pathological Effects Due To Increase of Oxygen Tension in the Air Breathed. *Ann. Chim.* 1849; .
22. Messika J, Ahmed K Ben, Gaudry S, Miguel-Montanes R, Rafat C, Sztrymf B, Dreyfuss D, Ricard JD. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: A 1-year observational study. *Respir. Care* 2015; 60: 162–169.
23. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, Mills N, Tragesser L, Giurintano J, Gupta R, Gordon M, Rali P, Alonzo G, Fleece D, Zhao H, Patlakh N, Criner GJ. Use of High Flow Nasal Therapy to Treat Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19. *medRxiv* 2020; : 2020.05.22.20109355.
24. Geng S, Mei Q, Zhu C, Yang T, Yang Y, Fang X, Pan A. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19. *Hear. Lung* 2020; 49: 444–445.
25. Despres C, Brunin Y, Berthier F, Pili-Floury S, Besch G. Prone positioning combined with high-flow nasal or conventional oxygen therapy in severe Covid-19 patients. *Crit. Care Critical Care*; 2020; 24: 1–2.
26. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With COVID-2019 With Respiratory Failure. *Chest* 2020; .
27. Hui DS, Chow BK, Lo T, Tsang OTY, Ko FW, Ng SS, Gin T, Chan MTV. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur. Respir. J.* 2019; 53.
28. Hui DSC, Chan MTV, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: A risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med. J.* 2014; 20: 9–13.
29. Jermy MC, Spence CJT, Kirton R, Donnell JF, Kabaliuk N, Gaw S, Jiang Y, Zainol Abidin Z, Dougherty RL, Rowe P, Mahaliyana A, Gibbs A, Roberts S. Assessment of dispersion of airborne particles of oral/nasal fluid by high flow nasal cannula therapy. *medRxiv* 2020; : 2020.05.14.20102517.
30. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *Eur. Respir. J.* 2020; 55.
31. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, García-De-Acilu M, Frat JP, Masclans JR, Ricard JD. An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 199: 1368–1376.
32. Ruiqiang Z, Ming H, Care I. Norms and Advice | Expert advice on Procedure of Respiratory Therapy for Severe Novel Coronavirus Pneumonia. *Chinese J. Crit. Care Intensive Care Med.* 2020; .
33. Denehy L, Berney S. The use of positive pressure devices by physiotherapists. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 821–829.
34. Oczkowski S, Levy MM, Derde L, Dzierba A, Du B, Aboodi M. Surviving Sepsis Campaign : Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 ( COVID-19 ) Authors Intensive Care Medicine ( ICM ) and Critical Care Medicine ( CCM ).

- 2020; 2019.
35. Italian Thoracic Society and Italian Respiratory Society. Managing the Respiratory care of patients with COVID-19. 2020; : 1–17.
  36. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Navalesi P, Antonelli M, Brozek J, Conti G, Ferrer M, Guntupalli K, Jaber S, Keenan S, Mancebo J, Mehta S, Raoof S. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur. Respir. J.* 2017; 50.
  37. Hansen EF, Fabricius P, Titlestad IL, Jost W. KOL - exacerbation og NIV. *Lungemedicinsk Selsk.* [Internet] 2017; : 1–5 Available from: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/291-kol-exacerbation-og-niv-1.html>.
  38. López-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, Miravittles M. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2019 Report: Future Challenges. *Arch. Bronconeumol.* 2020; 56: 65–67.
  39. McGrath JA, O'Sullivan A, Bennett G, O'Toole C, Joyce M, Byrne MA, MacLoughlin R. Investigation of the quantity of exhaled aerosols released into the environment during nebulisation. *Pharmaceutics* 2019; 11: 1–9.
  40. Gamage B, Moore D, Copes R, Yassi A, Bryce E. Protecting health care workers from SARS and other respiratory pathogens: A review of the infection control literature. *Am. J. Infect. Control* 2005. p. 88–96.
  41. Hui DS, Chow BK, Chu LCY, Ng SS, Hall SD, Gin T, Chan MTV. Exhaled air and aerosolized droplet dispersion during application of a jet nebulizer. *Chest* 2009; 135: 648–654.
  42. Ibrahim E, Harnish D, Kinney K, Heimbuch B, Wander J. An experimental investigation of the performance of a Collison nebulizer generating H1N1 influenza aerosols. *Biotechnol. Biotechnol. Equip.* Taylor & Francis; 2015; 29: 1142–1148.
  43. Respaud R, Vecellio L, Diot P, Heuzé-Vourc'h N. Nebulization as a delivery method for mAbs in respiratory diseases. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2015; 12: 1027–1039.
  44. Pritchard JN, Hatley RHM, Denyer J, Von Hollen Di. Mesh nebulizers have become the first choice for new nebulized pharmaceutical drug developments. *Ther. Deliv.* 2018; 9: 121–136.
  45. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, Hohmann E, Chu HY, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg RW, Dierberg K, Tapson V, Hsieh L, Patterson TF, Paredes R, Sweeney DA, Short WR, Touloumi G, Lye DC, Ohmagari N, Oh M, Ruiz-Palacios GM, Benfield T, Fätkenheuer G, Kortepeter MG, Atmar RL, Creech CB, Lundgren J, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020; .
  46. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 2020; : 1–11.
  47. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y. Articles Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet] Elsevier Ltd; 2020; 6736: 1–9 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
  48. Murthy S, Gomersall CD, Fowler RA. Care for Critically Ill Patients With COVID-19. *Jama* [Internet] 2020; : 18–19 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32159735>.
  49. Arabi YM, Al-Omari A, Mandourah Y, Al-Hameed F, Sindi AA, Alraddadi B, Shalhoub S, Almotairi A, Al Khatib K, Abdulmomen A, Qushmaq I, Mady A, Solaiman O, Al-Aithan AM, Al-Raddadi R, Ragab A, Al Mekhlafi GA, Al Harthy A, Kharaba A, Ahmadi M Al, Sadat M, Mutairi

- H Al, Qasim E Al, Jose J, Nasim M, Al-Dawood A, Merson L, Fowler R, Hayden FG, Balkhy HH. Critically ill patients with the middle east respiratory syndrome: A multicenter retrospective cohort study. *Crit. Care Med.* 2017; 45: 1683–1695.
50. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, Gravenstein S, Hayden FG, Harper SA, Hirshon JM, Ison MG, Johnston BL, Knight SL, McGeer A, Riley LE, Wolfe CR, Alexander PE, Pavia AT. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68: 895–902.
  51. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med* 2012; 38.
  52. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, Aguilar G, Alba F, González-Higueras E, Conesa LA, Martín-Rodríguez C, Díaz-Domínguez FJ, Serna-Grande P, Rivas R, Ferreres J, Belda J, Capilla L, Tallet A, Añón JM, Fernández RL, González-Martín JM, Álvarez J, Añón JM, Asensio MJ, Blanco J, Blasco M, Cachafeiro L, del Campo R, Carbonell JA, Carbonell N, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* 2020; 8: 267–276.
  53. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Mercier E, Badet M, Mercat A, Baudin O, Clavel M, Chatellier D, Jaber S, Rosselli S, Mancebo J, Sirodot M, Hilbert G, Bengler C, Richecoeur J, Gainnier M, Bayle F, Bourdin G, Leray V, Girard R, Baboi L, Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 2159–2168.
  54. Meng L, Qiu H, Wan L, Ai Y, Xue Z, Guo Q, Deshpande R, Zhang L, Meng J, Tong C, Liu H, Xiong L. Intubation and Ventilation amid the COVID-19 Outbreak: Wuhan’s Experience. *Anesthesiology* [Internet] 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32195705>.
  55. Guan W-J, Ni Z-Y, Hu Y, Liang W-H, Ou C-Q, He J-X, Liu L, Shan H, Lei C-L, Hui DSC, Du B, Li L-J, Zeng G, Yuen K-Y, Chen R-C, Tang C-L, Wang T, Chen P-Y, Xiang J, Li S-Y, Wang J-L, Liang Z-J, Peng Y-X, Wei L, Liu Y, Hu Y-H, Peng P, Wang J-M, Liu J-Y, Chen Z, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* [Internet] 2020; : 1–13 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>.
  56. Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, Guo F, Zhao H, Gao R. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. *Clin. Infect. Dis.* [Internet] 2020; : ciaa247 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32161968>.
  57. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In Vitro and in Vivo Calcitonin I Gene Expression in Parenchymal Cells: A Novel Product of Human Adipose Tissue. *Endocrinology* 2003; 144: 5578–5584.
  58. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman M V., Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb. Res.* [Internet] Elsevier; 2020; : 1–3 Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
  59. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, Liu X, Zhu C. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 0.
  60. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR,

- Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Correspondence Endothelial cell infection and endotheliitis in. *Lancet* [Internet] Elsevier Ltd; 2020; 6736: 19–20 Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).
61. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase. FOREBYGGELSE OG BEHANDLING AF TROMBOSE OG BLØDNING HOS COVID-19-PATIENTER. 2020; Available from: <https://www.dsth.dk/pdf/COVID-19-retningslinje-web.pdf>.
  62. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, Lee M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *Jama* [Internet] 2020; 4720: 2019–2021 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32191259>.
  63. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 44. *World Heal. Organization* [Internet] 2020; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32155273>.
  64. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama* [Internet] 2020; 2019: 3–6 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32091533>.
  65. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, Ng O-T, Marimuthu K, Ang LW, Mak TM, Lau SK, Anderson DE, Chan KS, Tan TY, Ng TY, Cui L, Said Z, Kurupatham L, Chen MI-C, Chan M, Vasoo S, Wang L-F, Tan BH, Lin RTP, Lee VJM, Leo Y-S, Lye DC, Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *Jama* [Internet] 2020; : 1–7 Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32125362>.
  66. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama* 2020; 10022: 1–8.
  67. Bulletin ACCC. COVID-19 Clinical Guidance For the Cardiovascular Care Team. : 1–4.
  68. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, Southern WN, Mantzoros CS. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020; 108: 154262.
  69. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almeahmadi M, Alqahtani AS, Quaderi S, Mandal S, Hurst JR. Prevalence, severity and mortality associated with COPD and smoking in patients with COVID-19: A rapid systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15: 1–13.
  70. Ajaimy M, Melamed ML. Covid-19 in patients with kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2020; 15: 1087–1089.
  71. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, Wu Y, Zhang L, Yu Z, Fang M, Yu T, Wang Y, Pan S, Zou X, Yuan S, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir. Med.* Elsevier Ltd; 2020; 2600: 1–7.
  72. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Lian N, Deng Y, Lin S. The impact of COPD and smoking history on the severity of Covid-19: A systemic review and meta-analysis. *J. Med.*

*Viol.* [Internet] 2020; : 0–2 Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32293753>.

73. B QL, B CJ, M YZ, M SL, M CY, Peng Zhang M. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases : A systematic literature review and. *J. Infect.* [Internet] Elsevier Ltd; 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>.
74. Berlin I, Thomas D, Le Faou A-L, Cornuz J. COVID-19 and smoking. *Nicotine Tob. Res.* 2020; : 1–3.
75. Brake SJ, Barnsley K, Lu W, McAlinden KD, Eapen MS, Sohal SS. Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 2020; 9: 841.
76. Radbruch L, Lima L De, Knaul F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, Blanchard C, Bruera E, Buitrago R, Callaway M, Munyoro EC, Centeno C, Cleary J, Davaasuren O, Downing J, Foley K, Goh C, Harding R, Khanh QT, Larkin P, Leng M, Luyirika E, Marston J, Moine S, Osman H, Puchalski C, Rajagopal MR, Spence D, Spruijt O, Wee B, et al. Redefining Palliative Care – a New Consensus-based Definition. *J. Pain Symptom Manage.* American Academy of Hospice and Palliative Medicine; 2020; .
77. Bajwah S, Wilcock A, Towers R, Costantini M, Bausewein C, Simon ST, Bendstrup E, Prentice W, Johnson MJ, Currow DC, Kreuter M, Wells AU, Birring SS, Edmonds P, Higginson IJ. Managing the supportive care needs of those affected by COVID-19. *Eur Respir J* 2020; .
78. Aabom B, Bendstrup E, Sjøgren P, Løkke A, Shaker SB, Wilcke T, Abild B, Hilberg O, Marsaa K. Opioider mod refraktær dyspnø i palliativ fase. *Ugeskr. Laeger* 2020; 182: 1–9.
79. Marså K, Knudsen T, Gundestrup S, Thorsen E, Larsen H, Kirkegaard N, Shaker SB, Wilcke T, Lange P, Bendstrup E. Dansk Lungemedicinsk Selskab : Klaringsrapport om palliation til voksne med kronisk fremadskridende non-malign lungesygdom. .
80. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC, Johnson MJ, Maddocks M, Simonds AK, Tonia T, Marsaa K. COVID-19: Guidance on Palliative care from a European Respiratory Society International Task Force. *Eur. Respir. J.* 2020; : 2002583.
81. DMCG-palliation. Farmakologisk behandling af patienter med delirium. 2013.
82. Sundhedsstyrelsen. Senfølger efter COVID-19 - Anbefalinger til organisering og faglige indsatser. 2020; 30. oktobe.