

Covid-19: endringer i pasientpopulasjon under de fire første bølgene av innleggelser ved Oslo Universitetssykehus

Genc Nokshiqi
og
Håvard Søgne Bjerkan



Prosjektoppgave
Medisin

Medisinske fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Januar 2023

1. Abstract

Objective: The aim of this study is to describe and compare the patient population and outcomes during the first four waves of Covid-19 admissions at Oslo University Hospital (OUH) between March 2020 and October 2021. We were especially curious as to how vaccination affected the patient population and patient outcomes.

Patients and methods: In this cross-sectional study we collected patient data from an internal quality register named “Covid-19” which included all PCR-positive SARS-CoV-2 patients admitted to OUH. In our study we only included patients who had Covid-19 as their main reason for admittance. We further divided the admissions into waves 1, 2, 3 and 4, based on dates of admission between 01.03.2020-31.07.2020, 01.08.2020-31.01.2021, 01.02.2021-31.07-2021 and 01.08.2021-31.10.2021 respectively. Patient characteristics and outcome for each wave was described, furthermore we compared some of our variables amongst two groupings: *wave 4 vs combined waves 1-3* based on the last wave containing the highest percentage of vaccinated individuals

Results/discussion: There were 841 admissions to OUH due to covid-19 between 01.03.2020 and 31.31.2021. There were 195 (23%), 201(24%), 321(38%) and 124 (15%) admissions during the first, second, third and fourth wave respectively. We found a higher percentage of males in all four waves. The most substantial finding in our study was a significantly lower number of days in intensive care and a lower need for intubation during the fourth period compared to the average periods 1-3, i.e. before an effective vaccine was readily available in Norway. The lower percentage of vaccinated in the in-hospital population (47% with one dose or more) than in the general Norwegian population (at least 66% with one dose or more), is in tune with previous studies finding that vaccination reduces the chance for hospital admission.

Conclusion: We found a significantly better outcome for the admissions during the fourth wave when compared to the three first waves collectively. This was difference can probably be explained by the increased share of vaccination for the patients admitted during the fourth wave.

Innholdsfortegnelse

1. Abstract	2
1. Bakgrunn	4
Historikk	4
Fra epidemi til pandemi	5
Smittemåter og smittevernstiltak	7
Symptomer og mortalitet	7
Behandling av Covid-19	8
Virusvarianter	9
Effekt av Covid-19 vaksine	10
Vaksinasjonsdekning i den norske befolkningen	12
Fire bølger med innleggelser ved Oslo Universitetssykehus (OUS)	13
Studiens formål	15
2. Metode	16
Utvalg	16
Bølgedefinisjon	17
Verifisering av SARS-CoV-2 smitte	17
Variabler som ble undersøkt:	18
Informasjon om variabler:	18
Programvarer brukt	20
Statistiske metoder	20
Stikkprøver av data lagret i kvalitetsregisteret	20
Etikk	21
3. Resultater	23
Innleggelser og fordeling i bølger	23
Bakgrunnsvariabler	24
Utfall under sykehusopphold	26
Stikkprøver	28
4. Diskusjon	29
Hovedfunn	29
Sammenligning med tidligere studier	29
Styrker og svakheter ved denne studien	32
Kliniske implikasjoner	34
Fremtidige studier	34
Konklusjon	35
Litteraturhenvisninger	36

1. Bakgrunn

Historikk

Den 31. desember 2019 ble det meldt om flere tilfeller av lungebetennelse grunnet ukjent agens på et sykehus i Wuhan i Kina [1]. Dette var det første kjente utbruddet av Covid-19, en sykdom som senere skulle gi enorme helsemessige, sosiale og økonomiske konsekvenser for mennesker over hele verden [2-4]. Viruset kunne føre til alvorlig pneumoni og død [5]. Per januar 2023 var det registrert 655 millioner smittetilfeller og 6.6 millioner dødsfall på verdensbasis og 1.5 millioner smittetilfeller og 4 600 dødsfall i Norge [6, 7].

7. januar 2020 ble det ukjente agenset hos de innlagte pasientenes i Wuhan identifisert til å være en ny virustype fra coronavirus-familien og 12. januar 2020 offentliggjorde kinesiske myndigheter den genetiske sekvensen til viruset, noe som blant annet muliggjorde utvikling av diagnostiske verktøy for andre land [8]. Det nye viruset fikk det offisielle navnet «SARS-CoV-2» (Severe acute respiratory syndrom coronavirus 2) av «International Committee on Taxonomy of Viruses», grunnet den høye likheten i genetisk sekvens med SARS-CoV-1 (79,6% likhet). Det nye viruset ble fram til dette tidspunktet omtalt som «nCoV-2019» (novel coronavirus 2019) [9]. SARS-CoV-2 er antatt å ha zoonotisk opprinnelse, i likhet med de fleste andre humane virus [10]. Verdens helseorganisasjon (WHO) offentliggjorde 11. februar 2020 at sykdom skulle betegnes «Coronavirus disease 2019» og forkortes Covid-19 [11] [12].

Folkehelseinstituttet (FHI) startet å analysere PCR-prøver for SARS-CoV-2 23. januar 2020. 26. februar 2020 ble en norsk kvinne som nylig var i Wuhan i Kina den første med påvist smitte i Norge [13, 14]. Det første tilfellet av innenlands smitte uten kontakt med en bekreftet smittet kom 9. mars 2020. Dette var det første tilfellet av smitte uten kjent smittevei i Norge, og førte pandemien inn i en ny fase med omfattende smitten og vanskeligere smitteoppsporing [15].

12. mars 2020 besluttet den norske regjeringen, basert på anbefaling fra Helsedirektoratet og FHI, en rekke inngripende tiltak samt oppfordring til egetiltak slik som sosial distansering, hyppigere håndvask, bruk av munnbind og «korrekte» hostevaner for å begrense smitten [16]. For å begrense smitten frarådet Utenriksdepartementet fra 14. mars alle utenlandsreiser som ikke var «strengt talt nødvendige» [17] [18].

Tiltakene har senere i pandemien endret seg basert på smitte i befolkningen og sykehuskapasitet. Før Covid-19 pandemien eksisterte det et nasjonalt rammeverk for håndtering av influensa pandemier kalt «nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa» fra 2014, basert på erfaringer knyttet til svineinfluensa-pandemien i 2009 [19]. Planen var basert på influensa da man anså dette som mest sannsynlig. En studie av Ka Kit Leung viste at sosial distansering, reiserestriksjoner, nedstengning av skoler og hjemmearbeid bidro til smittereduksjon av en viss grad og at de landene som systematisk innhentet data relatert til økt smitte hadde best risikoreduktiv effekt [20].

Fra epidemi til pandemi

Det finnes ingen entydig definisjon av begrepet «pandemi», men WHO definerer pandemi som «en verdensomspennende spredning av en ny infeksjøs sykdom» [21]. Epidemi er et annet begrep som ofte forveksles med pandemi og anvendes for å beskrive en uforventet økning av sykdomstilfeller i et *avgrenset* geografisk område [22]. En epidemisk sykdom behøver ikke være smittsom, og epidemi kan også brukes for å beskrive en uforventet økning av røyking i et område. Malaria er eksempelvis en sykdom som har regelmessige epidemiske utbrudd i avgrensede områder, med forutsigbar spredning og økt sykdomsprevalens. Skillet mellom epidemi og pandemi gjøres basert på graden av spredning, ikke på alvorlighet av sykdom. Ved en pandemi er det derimot en eksponentiell vekst og ukontrollert spredning av en sykdom som brer seg på tvers av landegrenser [23].

Grunnet alvorligheten og bekymring knyttet til manglende handling hos de ulike lands styresmakter, erklærte WHO 11. mars 2020 at Covid-19 skulle kategoriseres som den femte pandemien, etterfølgende «1918 Spanskesyken» (H1N1), «1958 Asiasyken» (H2N2), «1968 Hongkong syken» (H3N2) og «2009 Svineinfluensa» (H1N1). De fire tidligere pandemiene førte til henholdsvis til 50 millioner, 1.5 millioner, 1 millioner og 300 000 dødsfall på verdensbasis [24] [25]. De fire overnevnte pandemiene skyldtes influensavirus, og SARS-CoV-2 er i så måte det første coronaviruset som forårsaker en pandemi [9]. Coronavirus er alle enkelt-trådede RNA-virus hvor de felles strukturelle komponentene membran, kappe, kjerne kapsid og spikeproteiner som gjør de patogene [26]. Coronavirus har tidligere vært relativt ufarlige forkjølelsesvirus, men det er to familier av coronavirus som har ført til mer alvorlige sykdomsforløp; SARS-CoV-1 i Guandong-provinsen i Sør-Kina 2002 og MERS-CoV i Saudi Arabia 2012. Selv om SARS-CoV-2 har lavere case-fatality rate (~2,1%) enn

SARS-CoV-1 (~9,5%) og MERS-CoV (~34,4%), har SARS-CoV-2 ført til betydelig større symptombyrde og flere dødsfall [27] [28]. Både SARS-CoV-1 og SARS-CoV-2 bruker angioensin-converting-enzyme-receptor som sin inngangsport til vertscellen via spike-proteiner, dette er ikke tilfellet for MERS-CoV. Ved å reagere med *pathogen associated molecular patterns (PAMP's)* og videre via pyroptose skille ut pro-innflammatoriske *damage associated molecular patterns (DAMP's)* skapes det ytterligere immunresponser som via cytokiner gir et bredt spekter av symptomer [26]. Det er observert en økning i store utbrudd av infeksjose sykdommer i det 21. århundret, og det har vært flere tilløp til pandemier i form av influensa-, Ebola- og Zika-virus [29]. Denne økningen i store utbrudd av nye infeksjose sykdommer kan blant annet forklares av en økende og stadig mer mobil verdenspopulasjon [30].

Det er flere årsaker til at det som startet som et epidemisk utbruddet i Wuhan utviklet seg til å bli en verdensomfattende pandemi [31]. For å vurdere evne til overførbarhet av virale infeksjoner mellom mennesker benytter man «reproduksjonstall». Det basale reproduksjonstallet (R_0) er et mål på hvor mange en smittet pasient, gjennomsnittlig smitter videre, i en populasjon *uten* immunitet og *uten* tiltak for å begrense smitten. R_0 kan regnes ut ved å bruke tre faktorer; smittsomheten (sannsynligheten for at kontakt mellom en smittet og eksponert fører til infeksjon), hvor mange personer en smittet har kontakt med og hvor lenge den smittede kan smitte andre [32]. Dersom reproduksjonstallet er mer enn 1, øker smitten i populasjonen, mens dersom R er under 1 synker den. Et R -tall på 2 gir eksponentiell smittevekst ettersom dette fører til en kaskade av smitte der en person smitter to personer, som igjen smitter to personer hver.

$$R_0 = \beta \text{ (smittsomheten)} \times c \text{ (kontakthypigheten)} \times D \text{ (varigheten av den smittsomme perioden)}$$

Formel 1: viser formel som benyttes ved utregning av det basale reproduksjonstallet.

Reproduksjonstallet for Covid-19 har i realiteten variert blant annet etter hvilke smittebegrensende tiltak og hvilke virusvarianter som har vært gjeldende. En systematisk analyse fra 2020 viste at R_0 for Covid-19 samlet sett var 2.7, med en variasjon helt fra 0.4 til 12.6 [33]. Til sammenligning har sesonginfluensa omtrent 1.3 i R -tall [31]. Det effektive reproduksjonstallet (R_E) er et annet mål for hvor mange smittede en gjennomsnittlig pasient

smitter videre i en populasjon *med* immunitet og *med* smitteverntiltak [32]. Forskjellen i R_0 og R_{eff} ble illustrert ved den første nedstengningen i Oslo 2020. Før smittereduserende tiltak ble innført av Oslo kommune den 12. mars 2020 var R-tallet for Covid-19 3,47, og etter innførte tiltak hadde tallet sunket til 0,88 per 16. april 2020 [34].

Det store antallet asymptomatiske eller milde tilfeller av Covid-19, og inkubasjonstid på 4-5 dager gjorde det vanskelig å vurdere hvorvidt man var smittet eller ikke [35] [36]. Dette kunne føre til at smittede fortsatte sine sosiale interaksjoner og ikke holdt seg isolert [37]. I tillegg har SARS-CoV-2 evnen til å overleve på noen overflater som plastikk og stål i opp til tre dager [38].

Smittemåter og smitteverntiltak

Smittemåter kan deles inn i hovedgruppene kontaktsmitte, dråpesmitte og luftsmitte [39]. SARS-CoV-2 smitter hovedsakelig via kontaktsmitte eller ved dråpe/aerosol overføringer fra luftveiene [40]. Det er vist lite smitte fra dyr til mennesker i Norge for SARS-CoV-2, til tross at viruset antas å ha smittet mennesker fra flaggermus i første omgang. Johansson et al. viste i en studie at asymptomatiske bærere står for mer enn halvparten av videreføring av smitte [41]. Samtidig er det vist at symptomatiske bærere smitter mer enn de asymptomatiske [42]. Avstand fra smitekilden og dråpestørrelsen er viktige faktorer i smitteoverføring, dette bidrar dermed til rasjonale bak bruken av smittevernustyr som munnbind og hansker [40] [43].

En studie utført i Kina i 2020 konkluderte med at smitteverntiltak slik som nedstengning av samfunnet vil redusere smitte i den sivile befolkningen, men trolig øke smitten innad i husholdninger, hvilket virker å være et nødvendig kompromiss for å redusere antallet intensivinnleggelses og dermed også belastningen på sykehusene [44]. Den norske regjeringen vedtok, etter råd fra Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet smittereduktive tiltak slik som visir, inn- og utreiseforbud, sosial distansering, samt oppfordret til lavterskel tiltak som korrekte hostevaner og håndhygiene hvilket alle har vist seg å være effektive for å minske og utsette pandemien [45].

Symptomer og mortalitet

En meta-analyse med innsamlet data fra Kina viste at følgende Covid-19 symptomer ble rapportert hyppigst; feber, nedsatt allmenntilstand, dyspné, hoste, nedsatt luktesans og

svelgebesvær, uten at det er spesifisert for hvilken variant dette var gjeldene [46]. Det er også blitt rapportert om ettervirkninger, kjent som «*long Covid*», med et svært heterogent symptom-bilde der fatigue, dyspné og søvnproblemer er blant de vanligste ettervirkningene [47, 48]. En omfattende studie utført av *Det Kinesiske senter for smittekontroll og smitteprevensjon* med over 72 000 deltakere, viste at 81% av pasientene hadde ingen eller mild lungebetennelse, 14% hadde alvorlig lungebetennelse med medfølgende dyspné, oksygenmetning < 93%, respirasjonsfrekvens > 30/min og lungeinfiltrater, 5% opplevde derimot alvorlig lungebetennelse med respirasjonssvikt, sepsis, og/eller multipl organsvikt. For de 5% som opplevde de sistnevnte komplikasjonene fant den overnevnte studien en dødelighet på 50% [5]. En systematisk analyse og metastudie studie fra 2021 basert på en rekke data fra ulike land viste en dødelighet blant sykehusinnlagte med Covid-19 på 13% og en dødelighet på 1% i den generelle befolkningen [49].

Behandling av Covid-19

En infeksjon forårsaket av SARS-CoV-2 rammer i hovedsak respirasjons-systemet vårt, men kan også ha ekstrapulmonale manifestasjoner slik som i sentralnervesystemet [50], hjerte-karsystemet i form av vaskulær inflammasjon, myokarditt og arytmier [51], mage-tarmkanalen, lever, nyre og galleveismanifestasjoner [52]. SARS-CoV-2 infiserer lungeepitelet og fører til en inflammasjonsprosess hos immunfriske. For den gruppen som får et alvorlig forløp av Covid-19 utvikler det seg typisk etter ca 7 dager en viral interstitiell pneumoni og pasienten må legges inn på sykehus [53]. En liten andel av pasientene vil igjen gå videre til en fase i Covid-19 sykdom, med overaktivering av immunsystemet og cytokin-storm [53]. Lav-dose immundepende medikament som dexametason brukes ofte hos hospitaliserte for å hindre denne utviklingen [54]. For den immunfriske pasienten vil det ved sykehusinnleggelse typisk kunne påvises økende lymfocytose og forhøyede inflammasjonsmarkører som CRP og D-dimer [55].

En grunnpilar i behandlingen er rettet mot å unngå hypoksemi, der man sikter på en oksygenmetning mellom 90-96%. 42% av de med alvorlig pneumoni grunnet Covid-19 utvikler akutt lungesviktsyndrom (ARDS), der mange må flyttes inn på intensivavdeling og behandles med intubasjon og respirator [55]. Et digitalt oppslagsverk for leger kalt «UpToDate.com» oppga i sine retningslinjer fra 2022 følgende indikasjoner for å legge Covid-19 pasienter på respirator: rask forverring ilt timer, vedvarende behov for «high-flow»

oksygenering (>60 L/time), hemodynamisk ustabil/multiorgan svikt og/eller hyperkapni [56]. I tillegg er antipyretika, tromboseprofylakse, remdesivir (anti-viralia) og optimalisering av tidligere medisiner viktige tiltak [57].

Virusvarianter

SARS-CoV-2 har over tid mutert og utviklet seg til ulike varianter. Det er forventet kontinuerlig dannelse av nye varianter videre også [58]. Når man smittes vil virus infisere vertscellene for å styre maskineriet i retning av DNA replikasjon, men i noen tilfeller vil replikasjonen være unøyaktig og med dette har det oppstått en mutasjon. Slike mutasjoner kan gjøre slik at viruset får økt evne til å unngå immunforsvar, økt evne til replikasjon og økt evne til smitte, når flere slike mutasjoner forekommer i samme virus har det fremkommet en ny virusvariant som i SARS-CoV-2 tilfellene oftest omhandler mutasjoner i *spikeproteinene* [59]. Virusets nye eller økte evner avgjør om det må klassifiseres som *variants being monitored* (VBI), *variants of interest* (VOI), *variants of concern* (VOC) eller *variants of high consequence* (VOHC) av WHO [60]. For oppsummering av aktuelle varianter se *Tabell 1*.

Variant	Først identifisert i	Oppdagelsesmåned og år
Alpha	Storbritannia	September 2020
Beta	Sør-Afrika	Ultimo 2020
Gamma	Manaus, Brasil	November 2020
Delta	India	Oktober 2020
Omikron	Sør-Afrika	November 2021

Tabell 1 viser SARS-CoV-2 variants of concern (VOC), Hentet fra The BMJ og Store medisinsk leksikon [61, 62]. Variantene er listet opp alfabetisk etter det greske alfabet.

Alpha varianten ble først oppdaget i Storbritannia i september 2020 og spredte seg raskt. Rådgivere til britiske helsemyndigheter (NERVTAG) utga en pressemelding 18. desember 2020 og rapporterte om en 71% økt smittsomhet av denne varianten og klassifiserte den som VOC [63]. En studie gjennomført av Thomas Y. Michaelsen i Danmark konkluderte derimot med en 58% (95% CI: [56%, 60%]) økt smittsomhet av denne varianten relativt til opprinnelig variant med utbrudd i Kina [64].

Beta varianten ble først oppdaget i Sør-Afrika mot slutten av 2020 [65]. En studie av Pengfei Wang viste at en mutasjon i reseptorbindende domene som ga mindre beskyttende effekt av vaksine enn ved tidligere varianter [66].

Delta varianten hadde sitt første utbrudd i India oktober 2020. Det er mange faktorer som har bidratt til at denne varianten har blitt klassifisert som en *VOC* [67], blant annet høyere smittsomhet, høyere mortalitet og frekvens av sykehusinnleggelser, redusert effekt av vaksiner, høyere virusmengde og det faktum at varianten har blitt identifisert i over 185 land [68, 69]. En studie utført av delta varianten publisert i CDC (*Center for disease control*) sin ukentlige mortalitets- og morbiditetsrapport fant at fullvaksinerte personer sto for 74% av smittetilfellene i et utvalg av 469 covid-19 tilfeller, videre fant studien at fullvaksinerte bar på samme virusmengde i nese/svelg som uvaksinerte [70]. Omikron vil ikke nevnes ikke ettersom den faller utenfor tidsperspektivet for vårt studium.

Basert på 481 geonomiske analyser av SARS-CoV-2-positive prøver tatt i Norge var den konvensjonelle varianten den vanligste i de to første bølge, Alpha den mest gjeldende i bølge tre og Delta-varianten den vanligste i bølge fire [71].

Effekt av Covid-19 vaksine

Man kan måle effekt av vaksiner på mange måter, eksempelvis immunitet mot smitte, effekt på sykehusinnleggelser, alvorlig sykdom/død eller symptomatisk infeksjon/symptombyrde [72]. Et klart korrelat mellom vaksineeffekt og risiko for sykdom er in-vivo dannelsen av virusnøytraliserende antistoffer etter vaksine [73]. En studie publisert i *Nature Medicine* viste at ved bruk av syv ulike Covid-19 vaksiner (mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, rAd26-S+rAd5-S, ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S and CoronaVac) var høye virusnøytraliserende antistoff-titer et godt korrelat for beskyttelse mot symptomatisk SARS-CoV-2 infeksjon [73].

Selve vaksineeffekten kommer av dannelsen av langvarige hukommelsesceller av både T- og B-celler. En post-vaksine-infeksjon vil derfor øke dannelsen av virusspesifikke antistoffer sammenlignet med for uvaksinerte, men ettersom virusvariantene utvikles via mutasjoner oppsto det spørsmål om varigheten av vaksinene [74]. Den overnevnte immunresponsen vil ikke nødvendigvis eliminere mulighet for infeksjon, men vil redusere både alvorlighet av

sykdom og varigheten [75]. En studie av Ingrid E. Christensen et al. viste at pasienter etter mottatt andre vaksinedose vil i løpet av 30 dager ha en vesentlig reduksjon i dannelsen av virusnøytraliserende antistoffer, der immunsupprimerte pasienter hadde en vesentlig større reduksjon og vil derfor behøve flere vaksinedoser [76]. Den største reduksjonen av virusnøytraliserende antistoffer ble sett hos pasienter som ble behandlet med *tumor- nekrose-faktor inhibitorer*, både som mono og kombinasjonsterapi. Studien til Christensen omfattet 1108 pasienter fordelt mellom sykdommene revmatoid artritt, psoriasis artritt, spondyloartritt, ulcerøs colitt og crohns sykdom, samt en kontrollgruppe på 134 og viste med signifikansverdi på < 0.001 at 41% av pasientgruppen havnet i kategorien «lave antistoffnivåer» kontra 5% i kontrollgruppen.

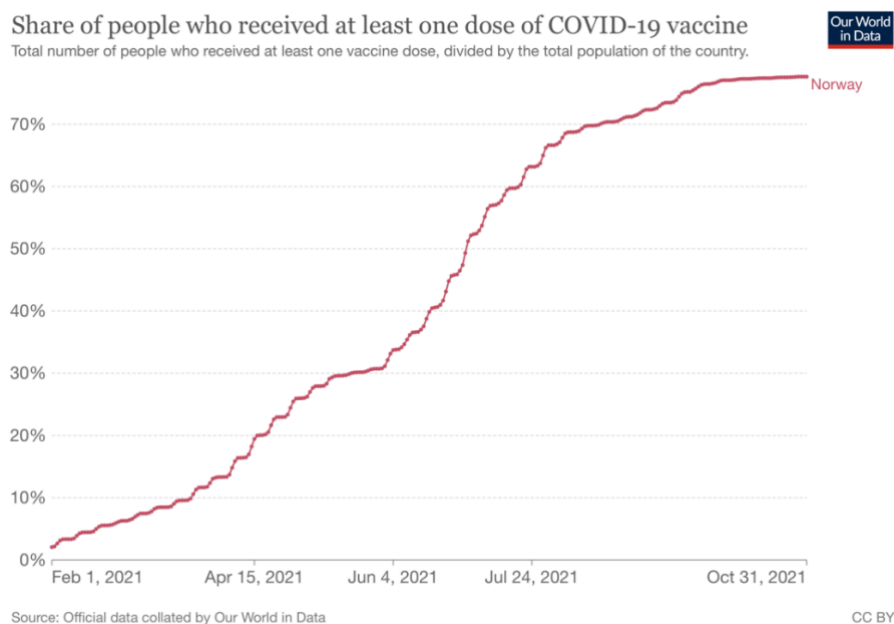
En studie publisert i *New England Journal of Medicine* fulgte opp 10.6 millioner North Carolina innbyggere i ni måneder etter vaksinasjon med en av tre følgende vaksiner; BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), mRNA-1273 (Moderna), and Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson-Janssen) [77]. Resultatene i studien viser at alle tre vaksiner hadde markant effekt på redusering av sykehusinnleggelser og mortalitet, men ikke like god effekt på smittsomhet. De fant at redusert beskyttelse over tid skyldtes en kombinasjon av reduksjon i virusnøytraliserende antistoffer og fremkomst av Delta varianten. Initiell effekt knyttet til sykehusinnleggelser og mortalitet var på 94,5%, etter to måneder 95,9% og etter syv måneder 66,5%. De fremhevet også effekten av Johnson & Johnson-Janssen ved inntatt en dose og konkluderte med at den ga minst effekt av alle tre vaksinene samt mest reduksjon over tid, der effekt etter en måned ble målt til 74,8% og 59,4% etter fem måneder. En stor retrospektiv kohortstudie utført med 146 243 deltakere som mottok to vaksinedoser (BNT162b2 eller ChAdOx1 nCoV-19) undersøkte assosiasjonen mellom smittsomhet og vaksinasjonsstatus. De fant 32% og 48% redusert smittsomhet hos de med to vaksinedoser av BNT162b2 og ChAdOx1 respektivt, sammenlignet med en uvaksinert populasjon for Alpha varianten [78].

I studien «*Aging in Covid-19: vulnerability, immunity and intervention*» av Chen et al. fant de at grunnet en redusert immunrespons hos eldre vil de kunne oppleve redusert beskyttelse av vaksiner og økt morbiditet av infeksjon, dette grunnet remodellering av lymfoide organ (immunosenesescence) og lavgradig kronisk inflammasjon («inflammaging») hos eldre [79]. En omfattende meta-analyse av 70 studier fant at alder er en vesentlig risikofaktor i morbiditet og mortalitet ved SARS-CoV-2 infeksjon. Resultatene deres viste en økt mortalitetsrisiko med 7,4%, og økt innleggelsesrisiko med 3,4% per år, men de klarte ikke vise aldersbetinget

økning i risiko forbundet med intensivinnleggelser og intubasjon [80]. Meta-analysen klarte ikke stadfeste ved hvilket aldersskille denne risikoøkningen starter og konkluderte derfor med at flere studier behøves.

Vaksinasjonsdekning i den norske befolkningen

Allerede 27.12.2020, mot slutten av bølge 2, ble første vaksinedose i Norge satt, under et år etter at det første utbruddet av Covid-19 i Wuhan ble kjent [81]. Ifølge «Our World in Data» var 2 % av den norske befolkningen vaksinert (mottatt en eller flere doser) ved starttidspunktet av bølge 3. 1.mai 2021, ca. midt i bølge 3 hadde 26% av den norske befolkningen mottatt en eller flere vaksinedoser (se graf 1). Vaksinasjonsgraden økte jevnt fram til starttidspunktet av bølge 4, hvor 66,6 % av den norske befolkningen var vaksinerte og 33,8 % var fullvaksinerte (to doser). Veksten av vaksinasjonsdekning (en dose eller mer) økte relativt lite innad i bølge 4. Dette skyldes at de fleste vaksiner var booster- doser (2.-/3. dose) som ble gitt til prioriterte grupper [82].



Graf 1 viser andel av den norske befolkningen som hadde mottatt minst en Covid-19 vaksinedose i perioden 1.februar 2021-31.oktober 2021.

Det er Folkehelseinstituttet som gir faglige retningslinjer i gjennomføring av nasjonale vaksineprogrammer og i forbindelse med Covid-19 vaksinene utarbeidet de en vaksineprioritering for spesifikke pasientgrupper, der visse pasientgrupper fikk tilbud om vaksine først. Hensikten med dette var å gi beskyttelse til de mest sårbare pasientgruppene

først. Det var kommunene som via forskrifter om nasjonalt vaksinasjonsprogram (Jfr. §1, 2 og 4a) som tilbød vaksiner til de prioriterte grupper med mål om å oppnå høyest mulig vaksinasjonsdekning, basert på frivillighet [83]. FHI har oppgitt følgende risikogrupper for alvorlig SARS-CoV-2 infeksjon; *alder over 65 eller eldre, organtransplanterte, immundempende, diabetikere, de med aktiv eller nylig avsluttet kreftsykdom, nevrologiske muskelsykdommer som påvirker hostekraft eller respirasjon (blant annet ALS og CP), alvorlig astma, KMI > 35 kg/m², kronisk lever- eller nyresykdom, demens, slag eller annen kronisk hjerte-karsykdom med unntak av høyt blodtrykk*. Andre risikogrupper er beboere i sykehjem og helsepersonell [83].

Godkjente vaksiner	Produsent	Betinget godkjenningsdato	Tilgjengelig fra og med bølge:
Comirnaty	BioNTech og Pfizer	21.12.2020	2
Spikevax	Moderna	16.01.2021	2
Nuvaxovid	Novavax	20.12.2021	2
Janssen	Johnson & Johnson	11.03.2021	3
Vaxzevria	AstraZeneca	29.01.2021	2

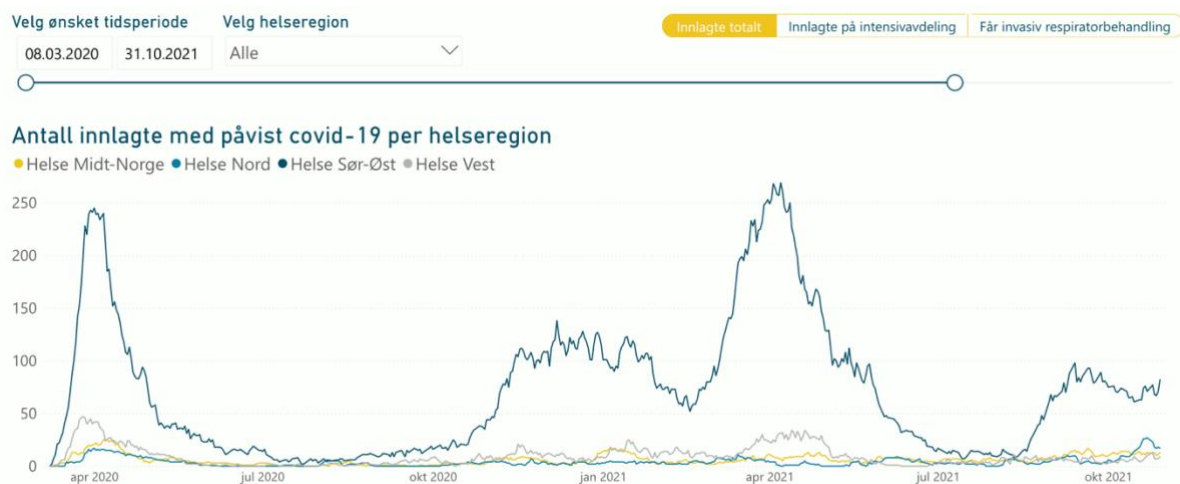
Tabell 2 viser oversikt godkjente vaksiner i Norge pr 31.oktober 2021. Grå er godkjente vaksiner, blå tas kun av frivillige på eget initiativ og rød er fullstendig tilbaketrasket vaksine (ble tilbaketrasket 11.mars 2021 etter sjeldne, men alvorlige bivirkninger [84] [85]).

Fire bølger med innleggelser ved Oslo Universitetssykehus (OUS)

Det er økningen eller nedgangen i R-tall over tid som har ført til de såkalte Covid-19 «bølgene». Det er ingen klar definisjon av begrepet «bølge», selv om begrepet er omfattende brukt. En artikkel som analyserte «smittebølger» brukte følgende definisjon for «bølger» [86].

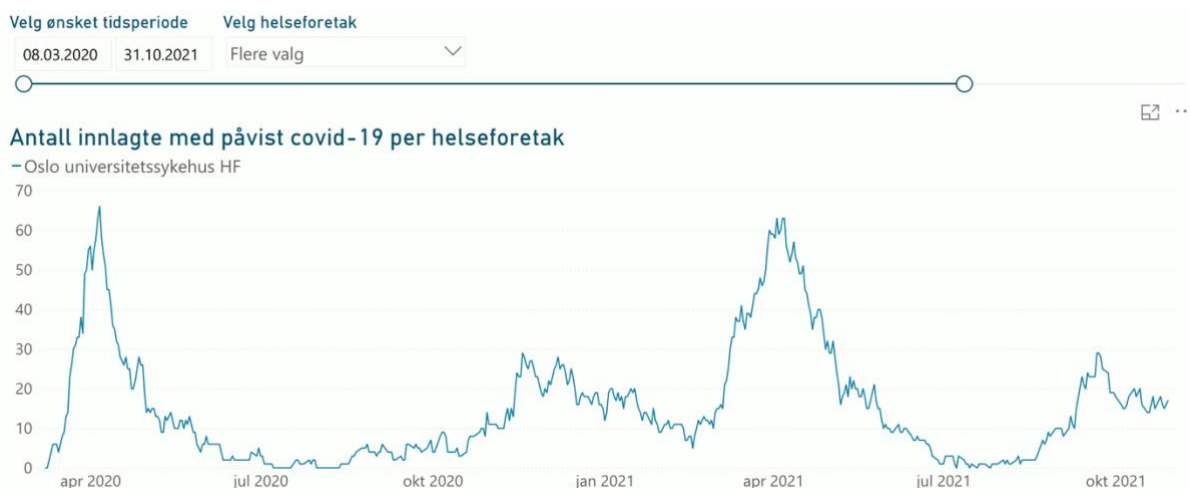
- 1) En epidemisk bølge består av en økning og/eller nedgang i smitte i en populasjon
- 2) Økningen eller nedgangen i nye tilfeller må være vedvarende over en viss periode

Både smitte i den norske befolkningen og fordeling av innlagte har etter denne definisjonen fordelt seg i bølger. Belastningen for Covid-19 innleggelser har dog ikke vært jevnt fordelt for de ulike helseregionene i Norge. Det er Helse Sør-Øst som har tatt imot de fleste av Covid-19 sykehusinnleggelsene i Norge (se graf 2).



Graf 2: antall innlagte med påvist Covid-19 per helseregion i perioden 08.mars 2020-31.oktober.2021. Graf hentet fra Folkehelseinstituttet.

Innad Helse Sør-Øst er det igjen Akershus Universitetssykehus og Oslo Universitetssykehus som har hatt flest innlagte med Covid-19 [87]. En grafisk framstilling av data fra Helsedirektorat viste at innlagte med påvist Covid-19 smitte ved Oslo Universitetssykehus har fulgt et tydelig av mønster av smitte i bølger, med periodiske svingninger knyttet til antall innlagte ved ulike tidspunkt (se graf 3).



Graf 3: antall innlagte med påvist Covid-19 per helseforetak i perioden 08.mars 2020-31.oktober 2021. Graf hentet fra Folkehelseinstituttet.

I flere land eksempelvis Polen og Tyskland er det gjort større studier som har undersøkt hvordan variabler som kjønn, alder, andel intensivpasienter og dødelighet har endret seg hos innlagte, og det er gjort et fåtall lignende studier for mindre sykehus i Norge, eksempelvis ved Bærum sykehus var det undersøkt 300 tilfeller, men for OUS som har hatt over 1000

innleggelse i perioden, er ikke dette tidligere beskrevet [88-90].

Studiens formål

Hensikten med studien er å beskrive pasientpopulasjonen i de fire første bølgene av covid-19 ved OUS, og diskutere årsaken til endringene gjennom pandemien. I de første tre bølgene var befolkningen tilnærmet uvaksinert, og vi ønsket å se om vaksinerings i bølge 4 endret pasientdemografien med tanke på kjønn og alder, og om det påvirket utfall i form av liggedager, intensivbehandling, respiratorstøtte og mortalitet.

2. Metode

I denne prospektive registerstudien har vi hentet inn data fra et internt kvalitetsregister kalt «Covid-19 OUS» i programmet «Medinsight». Registeret ble opprettet 13.mars 2020 med den hensikt å skape en oversikt over Covid-19 pasienter innlagt ved Oslo universitetssykehus.

Oslo universitetssykehus er fordelt på flere lokalisasjoner; Aker, Ullevål, Rikshospitalet og Radiumhospitalet, og registeret inkluderer innleggelser fra alle enhetene [91]. I starten ble informasjonen i kvalitetsregisteret registrert av leger som var tatt ut av drift grunnet pandemien (uegnet til å jobbe i akuttmodtak eksempelvis grunnet graviditet) og leger med forskerstillinger ved OUS. Etter hvert tok studiesykepleiere en større del av ansvaret for registreringen. Informasjon om pasientene og innleggelsene er basert på pasientjournal hentet fra DIPS og målinger hentet fra kurvesystemet Metavision. Pasientene ble inkludert prospektivt etter at registeret ble opprettet. Pasienter med innleggsdato fra 1.3.2020 tom 12.3.2020 ble registrert retrospektivt. Hensikten med kvalitetsregisteret var blant annet å få fortløpende informasjon knyttet til Covid-19 innleggelser, da man i mars 2020 lite innsikt i risikofaktorer, forekomst, sykdomsbyrde og mortalitet knyttet til Covid-19.

Positiv PCR for SARS-CoV-2 og symptomer ble i denne studien definert som Covid-19.

Utvalg

Totalt ble det registrert 1174 antall pasienter i Covid-19 kvalitetsregisteret i perioden 01.03.2020 til 31.10.2021. Vi valgte å undersøke pasienter der Covid-19 var *hovedårsak til innleggelsen*, og dette tilsvarte 841 pasienter. Det er disse pasientene som ble inkludert i vår studie.

Ved å kun inkludere de innleggelsene hvor Covid-19 infeksjon var registrert som «hovedårsak til innleggelse», ble pasienter uten tilfredsstillende registrering av hoveddiagnose (missing) og de som ikke hadde Covid-19 som hovedårsak til innleggelse ekskludert før videre analyser. I registeret var det ingen aldersinnskrenkning og vårt datamateriale inneholdt dermed også innleggelser av pasienter helt ned til 0 år.

Våre innleggelser inkluderte reinnleggelser, dog fremdeles med Covid-19 som hoveddiagnose. Samme pasient kunne altså innlegges med Covid-19 flere ganger i løpet av perioden, der det ulike innleggelsene ble registrert som uavhengige sykdomsepisoder.

Bølgedefinisjon

Videre delte vi innleggelsene inn i tidsmessig tilhørighet etter fire bølger *Tabell 3: Tidsmessig definisjon av de fire første bølgene*. Våre bølgedefinisjoner ble valgt basert på de datoene med færre antall innleggelser funnet i *Graf 3: antall innlagte med påvist Covid-19 per helseforetak i perioden 08.mars 2020-31.oktober 2021*. Starten på en bølge ble definert fra en periode med få innleggelser, fulgt av stigning i antall innleggelser. Sluttet av bølgen ble definert til når det kom en ny periode med få innleggelser. Bølge 1-4 ble definert etter innleggesdatoer mellom: 03.2020-31.07.2020, 01.08.2020-31.01.2021, 01.02.2021-31.07.2021 og 01.08.2021-31.10.2021, respektivt.

Bølge:	Varighet (tidsrom):
Bølge 1	01.03.2020 - 31.07.2020
Bølge 2	01.08.2020 - 31.01.2021
Bølge 3	01.02.2021 - 31.07.2021
Bølge 4	01.08.2021 - 31.10.2021

Tabell 3 viser tidsmessig definisjon av de fire første bølgene.

Verifisering av SARS-CoV-2 smitte

Positiv SARS-CoV-2 smitte ble verifisert ved positiv PCR prøve (nasopharynx penselprøve), som ble analysert ved OUS sine laboratorier. Det ble ikke brukt hurtigtest for å verifisere smitte.

Variabler som ble undersøkt:

I kvalitetsregisteret ble det registrert en rekke informasjon knyttet til den enkelte pasient, prøvesvar, behandling, utfall av behandling og annen informasjon. I denne studien er det kun tatt utgangspunkt i noen av disse variablene.

Vi valgte å undersøke karakteristikum ved pasientene som ble innlagt:

- alder
- kjønn
- Charlson komorbiditetsindeks (CCI)
- vaksinasjonsstatus ved innleggelse

Vi undersøkte også utfall ved sykehusopphold ved variablene:

- andel som mottok respiratorbehandling
- varighet av respiratorbehandling
- andel som mottok intensivbehandling i løpet av sykehusoppholdet
- liggedager på intensivavdeling
- liggetid på sykehus
- mortalitet

Etter at vi eksporterte våre utvalgte variabler fra Medinsight benyttet vi SPSS for å gjøre deskriptive analyser av pasientpopulasjonen for de nevnte variablene.

Informasjon om variabler:

- **Charlsons komorbiditetsindeks (CCI):** Charlsons komorbiditetsindeks er et mål på sykkelighet og benyttes prospektivt for å kunne predikere mortalitet basert på antall komorbide sykdommer. I studier gjort av Mary E. Charlson et al. fant de økt mortalitet jo flere komorbiditeter pasientene hadde, både ved et års studium og ved et 10 års oppfølgingsstudium [92]. I deres studier ble også alder inkludert som en komorbid tilstand, noe som ikke var tilfellet i beregningen gjort i vår studie. I vår studie ble CCI automatisk beregnet i «Medinsight» basert på følgende parametere og med følgende vekting:

<i>Komorbide tilstander inkludert i Charlsons komorbiditetsindeks</i>	<i>Vekting</i>
Hjerteinfarkt	+1
Hjertesvikt	+1
Perifer vaskulær sykdom	+1
Cerebrovaskulær hendelse eller TIA	+1
Demens	+1
Kronisk lungesykdom	+1
Revmatisk sykdom	+1
Ulcus i øvre GI-tractus	+1
Leversykdom Mild: cirrhose uten portal hypertensjon (PH) Mod: cirrhose og PH uten variceblødning Alv: Cirrhose, PH og variceblødning	Mild: +1 Moderat-alvorlig: +3
Diabetes mellitus Ukomplisert/endeorganskade	+1 / +2
Hemiplegi eller paraplegi	+2
Moderat-alvorlig kronisk nyresykdom (Kreatinin > 3mg/dL)	+2
Malignitet lokalisert/metastatisk	+2 / +6
AIDS	+6

Tabell 4 viser oversikt over komborbiditeter og vekting ved beregning av Charlson komorbiditetsindeks [93]. Noen komorbide tilstander kan gi ulik poengskår basert på alvorlighet av tilstanden.

- **Vaksinasjonsstatus:** I denne studien definerte vi de med *en eller flere* mottatte vaksiner som vaksinerte. Vi tok ikke høyde for immunisering ved tidligere smitte eller hvilken vaksine pasientene, da dette ikke ble registrert i kvalitetsregisteret. Informasjon om vaksinestatus hos den enkelte pasient ble hentet fra nasjonalt vaksinasjonsregister kalt «SYSVAK».
- **Respiratorbehandling:** Vi delte pasientpopulasjonen inn etter «mottatt respiratorbehandling» og «ikke mottatt respiratorbehandling», der alle med en eller flere dager på respirator ble gruppert under «mottatt respiratorbehandling», med inkludering av antall dager på respirator. Respiratorbehandling er i denne studien definert som «intubasjon med samtidig mekanisk ventilasjon».
- **Intensivbehandling:** Dersom pasienten var innom intensivavdeling i løpet av sykehusoppholdet ble pasienten registrert som «intensivpasient», der vi videre inkluderte antall liggedager på intensivavdeling. Beslutningen om å legge pasientene inn på intensivavdeling ble gjort av erfarne intensivpersonell [94].

Programvarer brukt

Data innsamlet OUS sitt interne kvalitetsregister for Covid-19 innlagt i «Medinsight», versjon 3.0.2.0 ble overført til programmet «IBM SPSS Statistics», versjon: 28.9.1.1 (14). For å gjennomføre stikkprøver av data som ble lagret i kvalitetsregisteret, brukte vi «DIPS OUS», versjon 7.4.9.2.

Statistiske metoder

For å måle reliabilitet og statistisk signifikans i vårt datamateriale vurderte vi det hensiktsmessig å gruppere bølgene 1-3 sammen grunnet en markant forskjell i vaksinasjonsdekning for bølger 1-3 relativt til den 4. bølgen. Vi valgte $<0,05$ som godkjent signifikansnivå for alle testene. Før vi gjennomførte analyser av data undersøkte vi om variabelen «alder» var normalfordelt, noe vi fant at den var. Analysene som ble utført i SPSS var: Chi-kvadrat tester for kategoriske variabler og uavhengige T-tester for kontinuerlige variabler. For oppsummerende informasjon se *tabell 5*.

Forskningsspørsmål	Analyse
Forskjell mellom menn/kvinner	Chi-kvadrat
Forskjell i gjennomsnittsalder	Uavhengig T-test
Normalfordelt alder i hele materialet	Deskriptiv frekvensanalyse
Forskjell i gjennomsnittlig Charlsonindeks	Uavhengig T-test
Forskjell i gjennomsnittlig liggedager på intensiv avdeling	Uavhengig T-test
Forskjell i gjennomsnittlig dager med mottatt respiratorbehandling	Uavhengig T-test
Forskjell i mortalitet	Chi-kvadrat
Forskjell mellom andel respiratorbehandlede	Chi-kvadrat
Forskjell i andel vaksinerte	Chi-kvadrat
Forskjell i gjennomsnittlig liggedager på sengepost	Uavhengig T-test

Tabell 5 viser en oversikt over forskningsspørsmålene formulert i denne studien.. I Pearsons Chi-kvadrat benyttes 2-sidet asymptotisk signifikans, for uavhengige T-tester benyttes signifikans med tosidet p som grunnlag for vurdering. Videre er bølger 1-3 samlet og vurdert mot bølge 4.

Stikkprøver av data lagret i kvalitetsregisteret

Før selve analysen av data i SPSS ble startet, ble det foretatt stikkprøver av informasjonen som ble ført opp i Medinsight, altså programvaren som OUS brukte for å registrere sitt informasjonen i deres interne Covid-19 kvalitetsregister. De som var ansvarlige for kvalitetsregisteret kommuniserte at det var ønskelig å undersøke reliabiliteten til informasjon

knyttet til alle innleggelser registrert i kvalitetsregisteret, med tanke på at denne informasjonen også kunne kommet til nytte ved en senere anledning, dersom andre skulle benytte seg av kvalitetsregisteret. Derfor ble stikkprøvene gjennomført med utgangspunkt i det totale antallet innleggelser i perioden 01.03.2020-31.10-2021, altså 1174 innleggelser.

Vi bestemte oss for å dobbeltsjekke informasjonen i kvalitetsregisteret opp mot informasjon tilgjengelig i pasientjournal hos 20 tilfeldig pasienter i utvalget, da det ville vært for tidkrevende å dobbeltsjekke informasjon hos hver enkelt av de totalt 1174 pasientene som var i kvalitetsregisteret. For å sjekke at informasjon i Medinsight stemmet overens med pasientinformasjon, gikk vi inn i OUS sin pasientportal DIPS for å sammenligne vi informasjonen. Stikkprøvene ble valgt ved å velge ut 20 tilfeldige ut ifra løpenummeret i kvalitetsregisteret. Vi brukte hovedsakelig innkomstjournal og epikrise i den enkelte pasientens journal for å dobbeltsjekke alle variablene som ble oppgitt i kvalitetsregisteret, opp mot informasjonen som var tilgjengelig i den enkelte pasientens journal. Hensikten med stikkprøvene var å få et inntrykk av informasjonens reliabilitet som analysene tok til grunn.

Vaksinasjonsstatus og medisiner ble ikke dobbeltsjekket grunnet manglende tilgang til kernejournal. Dersom pasienten hadde «diabetes med komplikasjoner» og det ikke hadde blitt registrert som komorbiditet, ville det telt som én feil. På samme måte ble en feil i innleggelsesdato registrert som én feil. Det var informasjonen i DIPS som ble brukt som veiledende fasit for informasjonen i Medinsight, altså dersom det var forskjell i informasjon i DIPS og Medinsight ble dette registrert feil.

Etikk

«Covid-19 OUS» var et internt kvalitetsregister med tilrådning fra personvernombudet (PVO) ved OUS (nr 20/07119), og var således et ikke- samtykke basert kvalitetsregister.

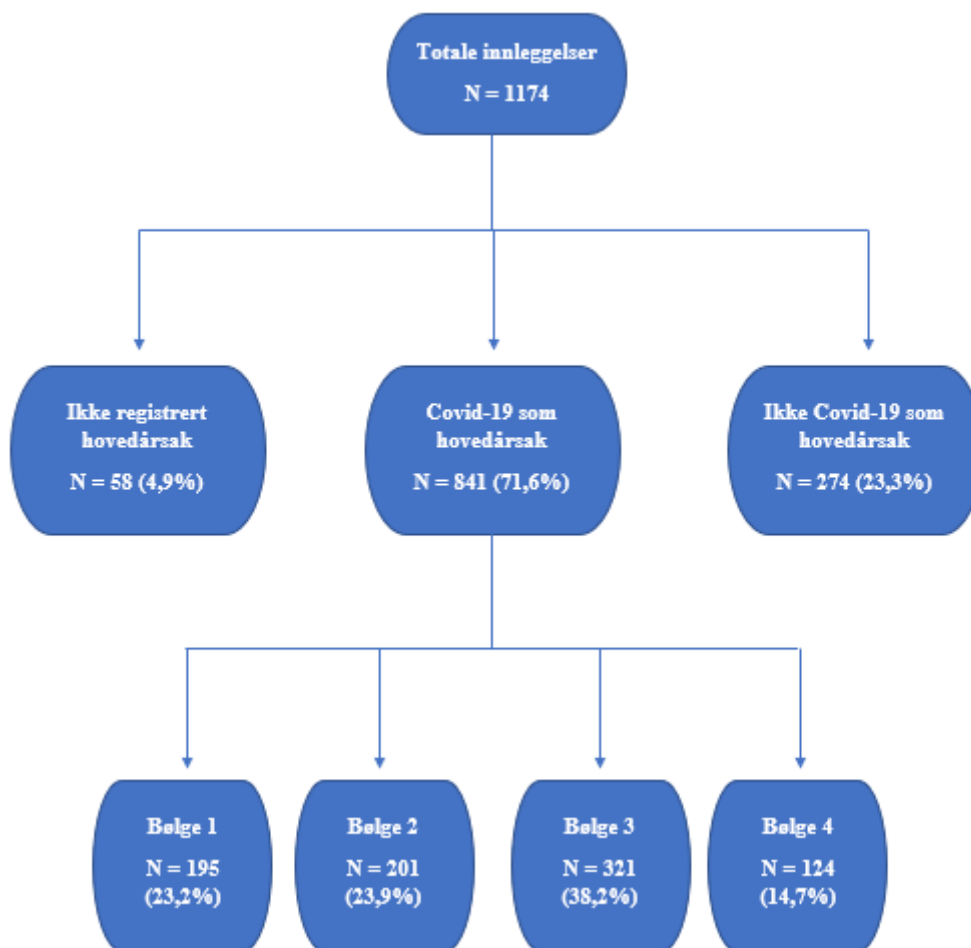
Kvalitetsregisteret ble godkjent av personvernombudet ved Oslo Universitetssykehus 13.03.2020, saksnummer: 20/07119. Kvalitetsregisteret ble laget for å kvalitetssikre diagnostisering og behandling av pasienter og var ikke et forskningsregister. Derfor behøvde man ikke godkjenning av regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK) for vårt prosjekt. Interne kvalitetsregistre etableres med hjemmel i pasientjournalloven § 6 og helsepersonellovens § 26, som håndterer taushetsplikten ved etablering av interne kvalitetsregistre [95]. Kvalitetsregisteret ble etablert i Medinsight for å ivareta

avidentifisering, men med mulighet for krysslister som koblet avidentifiserte data med personopplysninger lagret i Medinsight.

3. Resultater

Innleggelser og fordeling i bølger

I løpet av hele analyseperioden var det totalt 1174 innleggelser med Covid-19 ved Oslo universitetssykehus. Av disse var det 841 som ble lagt inn med Covid-19 som hovedårsak til innleggelsen. Det ble dermed ekskludert innleggelser der årsak til innleggelse var registrert som: «Covid-19 infeksjon som bidiagnose» (N=100), «ikke relasjon til innleggelse» (N=133), «komplikasjoner etter tidligere Covid-19» (N=41) De tre nevnte kategoriene grupperte vi sammen til «Ikke Covid-19 som hovedårsak» (N=274).



Flytkart 1 viser oversikt over totale Covid-19 relaterte innleggelser ved OUS i perioden 01.03.2020 – 31.10.2021. Vårt utvalg på 841 bestod av de innleggelsen med Covid-19 som hovedårsak og utgjorde 71,6% av alle innleggelser. Videre fordelte innleggelsene seg utover 4 bølger med følgende andeler; 23,2%, 23,9%, 38,2% og 14,7%. Vi ekskluderte innleggelser med manglende registrering (4,9%) og de som ikke hadde Covid-19 som hovedårsak til innleggelsen -19 (23,3%).

Bakgrunnsvariabler

Det høyeste antallet innleggelser ble registrert i den tredje bølgen (N=321), og tilsvarte 38,2% av innleggelsene i hele studieperioden. Det var færrest innleggelser i den fjerde bølgen (N=124) og tilsvarte 15% av totalt antall innleggelser i hele studieperioden. Det var størst andel vaksinerte i den fjerde bølge med 46% der hadde mottatt en eller flere vaksinedoser.

Gjennomsnittsalderen for hele perioden var 54,4 år. Den høyeste og laveste gjennomsnittsalderen var i henholdsvis bølge 2 (57,7) og bølge 3 (51,2). Bredden i alder var stor for alle bølger ettersom det forelå innleggelser av både spedbarn og pasienter over 92 år i samtlige bølger.

I hele studieperioden utgjorde menn den største andelen innlagte ved OUS med Covid-19 infeksjon som hovedårsak til innleggelse. Forskjellen mellom andelen menn i fjerde bølge vs samlede bølger (bølger 1-3) var en reduksjon på 3 prosentpoeng. Denne forskjellen var ikke signifikant.

Gjennomsnittlig Charlsons skår (mål på sykelighet) for pasientene i hele perioden var 1,4. Charlsons skår varierte lite i løpet av fire bølgene. Vi observerte en ikke-signifikant forskjell i CCI-skår mellom samlede og fjerde bølge (1,1 og 1,4).

Under bølge 1 forelå det ingen vaksine. I bølge 2 var kun en pasient vaksinert før 11% av innleggelser i bølge 3 besto av vaksinerte pasienter. I bølge 4 var nærmest halvparten av pasientene vaksinerte (46%), og forskjellen fra denne bølgen og bølge 1-3 (5%) var signifikant ($p < 0,01$).

Tabell 6: Beskrivelse av pasientpopulasjon ved de fire første bølgene ved OUS

Karakteristikum	Bølge 1	Bølge 2	Bølge 3	Bølge 4
Innleggelser, N	195	201	321	124
Menn, N (%)	119 (61,0%)	119 (59,2%)	189 (58,8%)	70 (56,5%)
Alder (standardavvik), år	57,0 (19,0)	57,7 (18,5)	51,2 (17,5)	53,2 (22,4)
Aldersbredde	0-97	0-92	0-100	0-100
Menn alder (standardavvik), år	54,9 (16,6)	58,8 (17,6)	53,4 (16,4)	57,9 (20,7)
Kvinner alder (st.avvik), år	60,2 (21,8)	56,0(19,8)	48,2(18,7)	47,0 (23,1)
Charlsons skår (st.avvik):	1,1 (1,6)	1,4 (1,6)	1,0 (1,4)	1,4 (1,8)
Vaksinerte, N (%)	0 (0%)	1 (0,5%)	36 (11,2%)	57 (46,0%)

Tabell 6 viser pasientkarakteristikker separat for alle bølger. CCI og alder er gjennomsnittet i for den respektive bølgen. Menn og vaksinerte er vist i antall og andel. Innleggelser er kun vist i antall (se flytkart 1 for andel)

Tabell 7: Karakteristikum hos pasientene innlagt i de tre første bølgene sammenlignet med den fjerde bølgen

Karakteristikum	Bølge 1-3	Bølge 4	Totalt	Signifikans ^P
Innleggelser, N	717	124	841	
Menn, N (%)	426 (59%)	70 (56%)	496 (57%)	0,536
Alder, år (standardavvik)	54,6 (18,4)	53,2 (22,4)	54,4 (19,0)	0,440
Charlsons score, gj.snitt (standardavvik)	1,1 (1,5)	1,4 (1,8)	1,2 (1,6)	0,107
Vaksinerte, N (%)	37 (5%)	57 (46%)	94 (11%)	<0,01*

Tabell 7 viser pasientkarakteristikker for en samlet bølge (1-3) og bølge fire. Menn er vist i antall og andel, innleggelser kun i antall. CCI-skår og alder er begge vist i gjennomsnittsverdier med respektive standardavvik i parentes. *Statistisk signifikans er funnet ved å sammenligne bølge 1-3 vs bølge 4.

Utfall under sykehusopphold

Bølge 4 skilte seg ut for de fleste utfall sammenlignet med bølge 1-3. Innleggelsene i bølge 4 hadde lavest andel som ble lagt på respirator, færrest gjennomsnittlig antall dager på respirator, lavest andel som fikk intensivbehandling og færrest gjennomsnittlig antall dager på intensivavdeling. Bølge 4 hadde derimot høyere gjennomsnittlige liggedager på sengepost og høyere prosentandel dødsfall.

Prosentandelen med mottatt respiratorbehandling var lavest i bølge 4 (10%, N = 12) og høyest i tredje bølgen (20%, N = 63). Vi fant en signifikant reduksjon i andelen mellom fjerde bølge og de tre første bølgene på 7 prosentpoeng ($p = 0.043$). Pasienter hadde lengst gjennomsnittlig tid på respirator den andre bølgen (21,3 dager) og lavest i den fjerde bølgen (9,4 dager). For tid på respirator observerte vi en reduksjon på 8 dager i den fjerde bølgen, når sammenlignet med tid på respirator de tre første bølgene. Denne nedgangen var signifikant ($p = 0,023$).

Da vi undersøkte andelen av pasienter lagt inn på intensivavdeling fant vi høyest prosentandel i tredje bølgen (30%) og lavest i fjerde (14%). For gjennomsnittlige liggedager på intensivavdeling hadde fjerde bølge fremdeles lavest gjennomsnitt (8), men andre bølgen hadde høyest (18). Vi fant en signifikant nedgang for både andel og liggedager på intensiv. I bølge 1-3 var 26% intensivinnlagte (N = 190) og i fjerde bølgen 14% (N = 17) ($p=0,002$). I bølge 1-3 hadde de som var innlagt på intensiv 15,5 dagers opphold i gjennomsnitt før det var kun 8,0 i gjennomsnittlig antall dager for intensivpasienter i bølge 4. Dette var en betydelig og signifikant endring ($p=0,024$). Det var for øvrig liten forskjell i antall liggedager på sykehus mellom de fire bølgene.

De fleste innlagte ved OUS grunnet Covid-19 overlevde i studieperioden. Det var høyest mortalitet blant innleggelsene i bølge 2 (14%).

TABELL 8: Kliniske utfall hos pasientene innlagt ved OUS de fire første bølgene

Kliniske utfall:	Bølge 1	Bølge 2	Bølge 3	Bølge 4
Innleggelser, N	195	201	321	124
Respirator, %	29 (15%)	29 (14%)	63 (20%)	12 (9%)
Dager på respirator, D (st.avvik)	19,4 (14,0)	21,3 (14,5)	16,4 (11,5)	9,4 (8,4)
Intensivbehandling, N (%)	48 (25%)	45 (22%)	97 (30%)	17 (14%)
Liggedager på intensivavdeling, N (st.avvik)	15,4 (9,7)	18,2 (10,3)	14,4 (9,0)	8,0 (9,3)
Liggedager på sykehus, D (st.avvik)	9,6 (10,8)	9,8 (11,6)	9,9 (10,4)	11 (18,9)
Mortalitet, N (%)	17 (9%)	28 (14%)	17 (5%)	12 (10%)

Tabell 8 er en oversikt over kliniske utfall for innleggelsen i de fire bølgene separat. Respirator- og intensivbehandling er vist som antall og som gjennomsnitt av dager under deres respektive bølger, inklusiv standard avvik. Liggedager på sykehus (sengepost) er vist i gjennomsnittlig antall dager og standardavvik.. Mortalitet er vist som antallet dødsfall i løpet av hver bølge, med andel i parentes.

Tabell 9: Kliniske utfall hos pasientene innlagt ved OUS i de tre første bølgene sammenlignet med den fjerde bølgen

Kliniske utfall	Bølge 1-3	Bølge 4	Totalt	Signifikans
Innleggelser, N	717	124	841	-
Respirator, N (%)	112 (16%)	12 (9%)	124 (15%)	0,043*
Dager på respirator, N (st.avvik)	18,3 (13,1)	9,4 (8,4)	17,5 (13,0)	0,023*
Intensivbehandling, N (%)	190 (26%)	17 (14%)	207 (24%)	0,002*
Liggedager intensiv, D (st.avvik)	15,5 (13,4)	8,0 (9,3)	14,9 (13,2)	0,024*
Liggedager på sykehus, D (st.avvik)	9,8 (10,9)	11,1 (18,9)	10,0 (12,3)	0,279
Mortalitet, N (%)	62 (9%)	12 (10%)	74 (9%)	0,669

Tabell 9 har samme oppbygning som tabell 8 og viser en oversikt over kliniske utfall for innleggelsene fordelt mellom samlet bølge (1-3) og den fjerde bølgen. * Statistisk signifikans ble funnet ved å sammenligne bølge 1-3 vs bølge 4.

Stikkprøver

I kvalitetsregisteret var det 98 variabler mulige variabler per pasient og vi dobbeltsjekket hver variabel for 20 tilfeldig utvalgte pasienter. Det var dermed 1960 mulige variabler som kunne være feil (98 x 20). I vår undersøkelse av 20 tilfeldig utvalgte pasientene fant vi totalt 18 feil, som tilsvarte gjennomsnittlig 0,9 feil per pasient. Dette tilsvarte en feilmargin på $1960/18 \cong 1$ %. En feilmargin på <1% tyder på at dataene samsvarte i meget høy grad. Eksempel på feil var: feil alder, feil antall liggedager.

4. Diskusjon

Hovedfunn

Denne studien var per januar 2023 den største analysen knyttet Covid-19 innleggelser i norske sykehus. Vi fant signifikant mildere sykdomsforløp for innleggelsene i den fjerde bølgen sammenlignet med de tre første bølgene for en utfallene *antall innleggelser på intensivavdeling og i respiratorbehandling, og gjennomsnittlige dager av disse, samt vaksinasjonsdekning*. Videre fant vi at etter vaksinasjon ble andelen og gjennomsnittet av dager på intensivavdeling og i respiratorbehandling signifikant lavere (nærmest halvert)

I den fjerde bølge hadde 46% av de innlagte mottatt en eller flere vaksinedoser. Til sammenligning hadde 67% av den norske befolkningen mottatt en eller flere vaksinedoser ved starten av den fjerde bølgen. En lavere andelen av vaksinerte blant de innlagte enn i befolkningen ellers indikerer at vaksinen beskyttet mot sykehusinnleggelse. Dette samsvarer med andre studier hvor man har funnet at vaksinasjon reduserer risiko for alvorlig sykdomsforløp av Covid-19 [58].

Sammenligning med tidligere studier

Antall innlegger

I løpet av studieperioden var det 841 innleggelser ved OUS med Covid-19 som hovedårsak til innleggelsen. Dette var 71,6% av alle Covid-19 relaterte innleggelser for denne perioden, henholdsvis 195 (23,1%), 201 (23,9%), 321 (38,1%) og 124 (14,8%) innleggelser for respektivt bølge 1-4. I en studie utført ved Bærum sykehus med 300 pasienter fant de samme tendens til økende antall innleggelser for bølge 1-3 [88].

Kjønnsfordeling

Menn utgjorde den største andelen av innleggelser i samtlige bølger for vårt datamateriale. Totalt sett utgjorde menn 57% av innleggelsene. Dette var i tråd med funnene fra en studie som undersøkte kjønnsfordeling ved Covid-19 innleggelser i 47 land (publisert i desember 2020), der de fant 2,84 ganger høyere sannsynlighet for innleggelse på intensivavdeling blant menn og 40% høyere sjanse for å dø av Covid-19 [96].

Alder

Vi observerte høyest gjennomsnittsalder i bølge 1 og 2 (>57 år) og lavest i bølge 3 (51 år). Dette kan skyldes at i løpet av tidsrommet bølge tre omfattet, hadde det blitt administrert flere vaksiner og at den eldre populasjonen var en av de prioriterte vaksinegruppene [83, 85]. I overnevnte studie fra Bærum fikk de tilsvarende aldersresultat med lavest gjennomsnitt i tredje bølgen [88]. En stor retrospektiv studie basert på pasientjournaler ved Krakow universitetssykehus benyttet identiske bølgedefinisjoner som vår studie, dog kun tre bølger, og fant gjennomsnittsalder i de ulike bølgene til å være 60,2, 62,4 og 61,9 [89]. En meta-analyse med over 70 studier fra Pubmed som omhandlet Covid-19 hos den eldre befolkningen viste at økende alder var en klar risikofaktor for alvorlig forløp av infeksjonen, dog uten å kunne stadfeste ved hvilket år den økte risikoen startet [79].

Charlsons komorbiditetsindeks

Gjennomsnittlig CCI-skår var lav for hele datamaterialet, gjennomsnittlig 1,2. En studie utført i Danmark med data fra deres nasjonale pasientregister grupperte CCI-skår slik, med respektive prosentandel av en total pasientpopulasjon på 4850; 0 = 65%, 1-2 = 24.8%, 3-4 = 6.4% og >4 = 3.8% [97]. Overføring av våre funn var vanskelig da CCI-skår ble vektlagt annerledes i vår studie, eksempelvis var ikke alder oppført som en faktor i CCI-beregning i Medinsight, men det støttet delvis våre funn da tilnærmet 90% av pasientene i den danske studien hadde en CCI-skår på 0-2.

Vaksinasjon

Vi fant at 47% av de innleggelsene i fjerde bølge var vaksinerte. I starten av den fjerde bølgen hadde 66% av den norske befolkningen mottatt en eller flere vaksinedoser. Dette kan tolkes som at vaksine reduserte risiko for hospitalisering grunnet Covid-19. En studie som undersøkte 200 000 Covid-19 innleggelser i USA fant at det var større sannsynlighet for hospitalisering for uvaksinerte enn vaksinerte [98].

I samme bølgen fant vi en markant reduksjon i antall liggedager på intensiv og i respiratorbehandling samt andelen pasienter innlagt på intensivavdeling og som mottok respiratorbehandling. En stor kohort-studie med mer enn 10 millioner deltakere fra Italia viste ved å sammenligne vaksinert og uvaksinerte populasjoner på ulike intensivavdelinger, en assosiasjon mellom vaksinerings og reduksjon av alvorlig Covid-19-pneumoni [99].

Intensiv- og respiratorbehandling

Ved sammenligning av utfall mellom bølge 1-3 og bølge 4 fant vi et mindre alvorlig sykdomsforløp for de innlagte i bølge 4. Andel som ble behandlet med respirator respiratorstøtte ble redusert fra 16% i bølge 1-3 til 9% i bølge 4 ($p=0,043^*$), og andel fikk behandlet på intensiv ble redusert fra 26% i bølge 1-3 til 14% i bølge 4. ($p=0,002^*$). Denne endringen kan henge sammen med den økte andelen av vaksinert i bølge 4, sammenlignet med tidligere bølger.

Vi observerte dog ikke en nedadgående trend for andel på intensivbehandling og respirator i bølge 1-3, noe som har blitt observert i andre studier. En studie utført i Japan med data fra over 550 helseforetak fant en tendens til at andelen intensivinnleggelse ble redusert gjennom de tre første bølgene (35.9%, 33%, og 27,8% respektivt) [100]. En annen studie fra New York med over 13 000 pasienter observerte endringer i intensivinnleggelse gjennom de tre første bølgene som lignet våre observasjoner, hvor andel innlagt på intensiv sank under bølge to, men økte igjen i løpet av tredje bølgen (19%, 16% og 19%) [101].

Mortalitet

I denne studien fant vi ikke endringer i mortalitet mellom samlede bølger og fjerde bølgen, der mortaliteten var henholdsvis 9% og 10%. Vi fant ingen synkende tendens i mortalitet utover pandemien og observerte prosentvis høyest mortalitet av innleggelsene i bølge 2 med 14%. De fleste sammenlignbare studier har kun undersøkt de tre første bølgene. Caramello et al. fant i en omfattende italiensk studie en synkende mortalitet i de tre første bølgene med 29.3%, 25.0% 19.2% respektivt [102]. Den samme tendensen til stadig lavere mortalitet fant de også i New York med 24%, 14% og 12% i de tre første bølgene respektivt. [101]. I Japan fant Matsunaga et al. høyest mortalitet i bølge 1 (7.3%) og lavest i bølge 2 (2.8%) [100]. Årsaken til at våre mortalitetsdata ikke samsvarer med disse studien kan være størrelsesorden i vårt utvalg. Studien «Tre bølger med covid-19 på et norsk lokalsykehus» som undersøkte tilsammen 300 innleggelse ved Bærum sykehus fant 18% (N=14), 11% (N=11) og 4% (N=5) i bølge 1-3 respektivt [88]. Det er verdt å legge merke til en betydelig lavere prosentvis mortalitet for innleggelsene ved OUS og Bærum, noe som trolig skyldes det relativt lave smittetrykket i Norge sammenlignet med eksempelvis Italia og USA. I Norge ble de eldste ikke innlagt, men behandlet på sykehjem under bølge 1.

Styrker og svakheter ved denne studien

Utvalg

Selv om vår studie er det største i Norge på dette feltet er et utvalg på 841 innleggelser ikke nok til å tilfredsstillere «store talls lov» [103], slik at man ikke får eliminert alle konfunderende variabler. I bølge 4 forventet vi en lavere mortalitet enn tidligere bølger, grunnet en høyere andel vaksinerte. Dette var ikke tilfellet, og kan skyldes et relativt lite utvalg innad i de ulike bølgene. På samme grunnlag var kun 11% (N=94) av alle innleggelsene i vår studieperiode vaksinerte pasienter, noe som ga et lite utvalg med henblikk på vurdering av vaksine-effekt på sykehusopphold. Etersom samme pasient kunne føres opp i kvalitetsregisteret flere ganger, kunne dette føre til skjevheter i utvalget. Vi fant dog ingen slike pasienter ved utførelse av stikkprøver.

Det er noen svakheter og styrker knyttet til inklusjonskriteriet «Covid-19 som hovedårsak til innleggelse.» På den ene siden er det vanskelig å definere hvorvidt Covid-19 faktisk var hovedårsak eller bifunn ved innleggelsene. Denne kategoriseringen ble gjort basert på individuelle skjønnsmessige vurderinger utført av ulikt personell, noe som ga en usikkerhet knyttet til utvalget. På den andre siden ble inklusjonskriteriet styrket ved at man støttet seg på positiv PCR-test for å verifisere smitte. Dette inklusjonskriteriet ble ikke benyttet i andre sammenlignbare studier, der noen studier valgte å kun benytte positiv SARS-CoV-2 test for inklusjon, og andre har benyttet symptombildet ved Covid-19 som inklusjonskriterium. Denne forskjellen kan ha bidratt til å gi andre resultater i vår studie. Hvor stor denne forskjellen har vært avhenger av testkriterier og smittemengde i befolkningen, der man ved høy forekomst av smitte (som i bølge 3) hadde flere pasienter med Covid-19 som tilfeldig bifunn. Vi ønsket å se på utviklingen av pasientkarakteristikker i forbindelse med sykdom, ikke i forbindelse med smitte, og ved å benytte vårt inklusjonskriterium fikk vi en selektert populasjon som representerte nettopp dette.

Variabler

Liggetid på sykehus kan være en usikker variabel å bruke da den kan påvirkes av kapasitet og ressurser ved ulike sykehus. Intensivbehandling er i den anledning et bedre mål enn liggetid på sykehus, da en pasient som behøver intensivbehandling i mindre grad vil påvirkes av ressurs- og plassprioritering. Det er også mer tydelige retningslinjer knyttet til Covid-19 når

det gjelder innleggelse på intensivavdeling enn innleggelse på sengepost [104]. Dette er rasjonale bak vår vektlegging av opphold på intensivavdeling.

Vi benyttet gjennomsnittlig antall liggedager på intensivavdeling som indikator for alvorlighet av sykdom. Dette er en noe upresis antagelse da en kan pasient ha vært innlagt på intensivavdeling i 1 uke med lavere O₂-metning og høyere CRP enn en annen pasient som har ligget på samme avdeling i to uker og vært mer «stabil». *Andel* av intensivinnlagte pasienter blant de innlagte er derimot en bedre indikator på alvorlighetsgrad ved innleggelsen.

Når det gjelder respiratorbehandling kan indikasjoner for intubasjon/ekstubasjon i forbindelse med Covid-19 ha blitt endret i tråd med retningslinjer i løpet av studieperioden [105] [106], noe som gjorde sammenligning av resultatene for respiratorbehandling mindre presise.

Immunisering ved forutgående smitte er ikke tatt hensyn til i denne studien grunnet manglende registrering i Medinsight. Dette kan sees på som en svakhet ved vår studie ettersom studier har vist lignende beskyttende effekt ved smitte og vaksinerings [100]. Denne effekten var trolig en mindre i starten av pandemien da færre hadde blitt smittet, og ble mer relevant etter hvert som smitten bredte seg i befolkningen utover studieperioden. Informasjon om vaksinestatus ble hentet fra nasjonalt vaksinasjonsregister, noe som styrket dataene da dette trolig er mer reliabelt enn selvrapporing.

En svakhet ved denne studien er at vi ikke har fått gjort analyser etter hvor mange vaksinedoser de innlagte hadde mottatt. Dette ble ikke gjort da vaksinasjonsstatus i kvalitetsregisteret ble registrert som «Nei», «Ja», «1.dose», «2.dose» eller «3.doser». Inklusjonen av «Ja», gjorde det vanskelig å gjøre analyser, da «Ja» sier ingenting om hvor mange doser vedkommende har mottatt.

Tolkning

Det var flere variabler som endret seg samtidig i løpet av pandemien, noe som gjorde det vanskelig å forklare endringer ut ifra en bestemt årsak. Ulike retningslinjer for innleggelse, ulike virusvarianter, endret behandling og ikke minst vaksine endret forutsetningene, og påvirket resultatene i de fire undersøkte bølge. Vår tolkning om mindre alvorlig sykdomsforløp i bølge 4 grunnet økt vaksinasjonsgrad var derfor i stor grad basert på andre studier som har vist lignende effekt av vaksinerings [100].

I den første bølgen skulle pasienter innlagt på eldreheim isoleres der og ikke flyttes til sykehus, grunnet at man fryktet et overbelastet helsevesen [107]. Dette har mest sannsynlig ført til færre innleggelser og lavere mortalitet i den første bølgen. Informasjon knyttet til varianter er i denne studien begrenset, og det noe usikkerhet rundt hvilke varianter som var mest gjeldende i de ulike bølgene. Det har også skjedd endringer i behandling og det ble eksempelvis etter hvert systematisk brukt mageleie for pasientene på intensivavdeling. Oksygenbehandling har vært et viktig element i behandlingen, og i starten av pandemien ble ikke-invasiv ventilasjonsstøtte og nasal høyluftstrømskanyle sjeldent brukt av smittevern hensyn, men ble mer brukt i den andre og tredje bølgen [88].

Kliniske implikasjoner

Våre resultater kan tolkes som at økt vaksinasjonsdekning i den norske befolkningen ga mindre alvorlig sykdomsforløp, da vi fant en lavere andel på intensivavdeling og respirator i den fjerde bølge sammenlignet med tidligere bølger. Videre kan resultatet tolkes som at de uvaksinerte hadde en økt risiko for sykehusinnleggelse. Forskjellene i bølge 1-3 sammenlignet med bølge 4 kan også tyde på at uvaksinerte burde følges tettere ved sykehusinnleggelse, med tanke på økt risiko for alvorlig sykdomsforløp.

Resultatene kan videre anvendes ved beregning av forventet sykehusbelastning for senere bølger av Covid-19 i Norge. Med tanke på økende grad av immunitet, stadig bedre behandling og høy vaksinasjonsdekning kan man anta at senere bølger vil føre til lik eller mindre belastning som bølge 4, forutsatt lite endring i virusvarianter.

Fremtidige studier

I vår studie har vi som tidligere nevnt benyttet et internt Covid-19 kvalitetsregister. Det vil være hensiktsmessig å starte slike register for fremtidig bruk ved andre sykdommer også, spesielt med hensyn til rask igangsettelse ved behov, men også for å ha muligheten til å hente ut nøyaktige data.

En mulighet for fremtidige studier kan være å dele innleggelsene inn i «vaksinerte» og «ikke-vaksinerte» og sammenligne sykdomsforløp/utfall. For vår studie hadde det vært hensiktsmessig å undersøke om det var de vaksinerte i bølge 4 som var forklaringen på

forskjellen i utfall sammenlignet med utfall i tidligere bølger. Vår studie kunne med fordel omfattet en større populasjon av innleggelser i Norge, dette for å øke reliabiliteten knyttet resultatene og støtte eventuelt avkrefte funnene vi gjorde i denne studien.

Det kunne vært interessant å se på effekt av de ulike vaksinetypene i Norge. Det hadde videre vært nyttig å gjøre en analyse basert av *alle* innleggelser ved OUS Covid-19 med i den gjeldende perioden (N=1174) og sammenlignet resultatene med resultatene i denne studien.

Det ville vært hensiktsmessig å undersøke om det var en signifikant forskjell mellom enkeltbølgene, i motsetning til vår studie som har sammenlignet innleggelsene i bølge 1-3 samlet mot innleggelsene i bølge 4. Eksempelvis om det var en signifikant forskjell på 14% mortalitet i bølge 2 sammenlignet med 5% mortalitet i bølge 3. Det kunne vært nyttig å inkludere de som døde hjemme, på sykehjem eller på annen institusjon for å knytte tallene til totaldødeligheten for opptaksområdet.

Konklusjon

Innleggelsene i bølge 4 hadde et mindre alvorlig sykdomsforløp enn tidligere bølger. Vi fant en signifikant reduksjon for andel innlagt på intensiv og varighet av intensivbehandling i bølge 4 sammenlignet bølge 1-3. En lik signifikant reduksjon ble observert for andel på respirator og varighet av respiratorbehandling. Denne forskjellen kan skyldes at nesten halvparten av de innlagte i bølge 4 var vaksinerte. I bølge 1-3 var til forskjellen størsteparten av de innlagte uvaksinerte. Vi fant ikke den samme trenden for mortalitet, da det var høyest andel mortalitet i bølge 3. Endret behandling, nye virusvarianter og det faktum at vi ikke hadde tatt høyde for immunisering ved tidligere smitte, kan også ha påvirket våre resultater.

Litteraturhenvisninger

1. Zhou, P., et al., *A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin*. *Nature*, 2020. **579**(7798): p. 270-273.
2. Hosseinzadeh, P., et al., *Social Consequences of the COVID-19 Pandemic. A Systematic Review*. *Invest Educ Enferm*, 2022. **40**(1).
3. Lawrence, S.V., *COVID-19 and China: a chronology of events (December 2019-January 2020)*. 2020: Congressional Research Service.
4. Kolahchi, Z., et al., *COVID-19 and Its Global Economic Impact*. *Adv Exp Med Biol*, 2021. **1318**: p. 825-837.
5. Wu, Z. and J.M. McGoogan, *Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention*. *JAMA*, 2020. **323**(13): p. 1239-1242.
6. Organization, W.H. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51*. 2020 [cited 2023 4.januar 2023]; Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10.
7. Organization, W.H. *WHO Coronavirus (Covid-19) Dashboard*. 2023 4.januar 2023]; Available from: <https://covid19.who.int>.
8. Organization, W.H. *COVID-19 - China*. 2020 12.januar 2023]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2020-DON233>.
9. Liu, Y.C., R.L. Kuo, and S.R. Shih, *COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history*. *Biomed J*, 2020. **43**(4): p. 328-333.
10. Holmes, E.C., et al., *The origins of SARS-CoV-2: A critical review*. *Cell*, 2021. **184**(19): p. 4848-4856.
11. *The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2*. *Nat Microbiol*, 2020. **5**(4): p. 536-544.
12. Organization, W.H. *WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020*. 2020 [cited 2023 10.01.2023]; Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
13. Helsedirektoratet. *En person har testet positivt på koronavirus*. 2020 26.februar 2020 [cited 2023 3.januar 2023]; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/nyheter/en-person-har-testet-positivt-pa-koronavirus#apiUrl>.
14. Dagbladet. *Påvist corona-smitte i Norge*. 2020 11.01.2023]; Available from: <https://www.dagbladet.no/nyheter/pavist-corona-smitte-i-norge/72185514>.
15. Folkehelseinstituttet. *COVID-19 Ukerapport – uke 35*. 2020; Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdf381ab52e6157/vedlegg/4.-andre-halvar--2020/2020-09-02-ukerapport-uke-35-covid-19.pdf>.
16. Regjeringen.no. *Omfattende tiltak for å bekjempe koronaviruset*. 2020 [cited 2023 3.januar 2023]; Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumentarkiv/regjeringen-solberg/aktuelt-regjeringen-solberg/smk/pressemeldinger/2020/nye-tiltak/id2693327/>.
17. Folkehelseinstituttet. *COVID-19*

- Ukerapport – uke 37. 2020 4.januar 2023]; Available from: <https://www.fhi.no/contentassets/8a971e7b0a3c4a06bdf381ab52e6157/vedlegg/andre-halvar--2020/2020.09.16-ukerapport-uke-37-covid-19.pdf>.
18. Regjeringen.no. *Fraråder reiser som ikke er strengt nødvendige til alle land*. 2020 11.01.2023]; Available from: https://www.regjeringen.no/no/dokumentarkiv/regjeringen-solberg/aktuelt-regjeringen-solberg/ud/pressemeldinger/2020/alle_reiser/id2693564/.
 19. Folkehelseinstituttet. *Nasjonal beredskapsplan for pandemisk influensa*. 2012 24.06.2015 11.01.2023]; Available from: <https://www.fhi.no/sv/influensa/influensapandemier/nasjonal-beredskapsplan-for-pandemi/>.
 20. Leung, K.K., et al., *Effectiveness of containment strategies in preventing SARS-CoV-2 transmission*. J Infect Public Health, 2022. **15**(6): p. 609-614.
 21. Kelly, H., *The classical definition of a pandemic is not elusive*. Bull World Health Organ, 2011. **89**(7): p. 540-1.
 22. CDC. *Lesson 1: Introduction to Epidemiology*. Available from: <https://www.cdc.gov/csels/dsepd/ss1978/lesson1/section11.html>.
 23. university, C. *Epidemic, Endemic, Pandemic: What are the Differences?* 2019; Available from: <https://www.publichealth.columbia.edu/public-health-now/news/epidemic-endemic-pandemic-what-are-differences>.
 24. Organization, W.H. *Archived: WHO Timeline - COVID-19*. 2020; Available from: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>.
 25. Liu, Y.-C., R.-L. Kuo, and S.-R. Shih, *COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history*. Biomedical Journal, 2020. **43**(4): p. 328-333.
 26. Forchette, L., W. Sebastian, and T. Liu, *A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics*. Curr Med Sci, 2021. **41**(6): p. 1037-1051.
 27. Zhong, N.S., et al., *Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003*. Lancet, 2003. **362**(9393): p. 1353-8.
 28. Zumla, A., D.S. Hui, and S. Perlman, *Middle East respiratory syndrome*. Lancet, 2015. **386**(9997): p. 995-1007.
 29. Panel, T.I. *How an outbreak became a pandemic*
The defining moments of the COVID-19 pandemic. 2021 2021; Available from: https://theindependentpanel.org/wp-content/uploads/2021/05/How-an-outbreak-became-a-pandemic_final.pdf.
 30. Akin, L. and M.G. Gözel, *Understanding dynamics of pandemics*. Turk J Med Sci, 2020. **50**(Si-1): p. 515-519.
 31. OECD. *Flattening the covid-19 peak: Containment and mitigation policies*. 2020; Available from: <https://www.oecd.org/coronavirus/policy-responses/flattening-the-covid-19-peak-containment-and-mitigation-policies-e96a4226/>.
 32. Dietz, K., *The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases*. Stat Methods Med Res, 1993. **2**(1): p. 23-41.
 33. Dhungel, B., et al., *Reliability of Early Estimates of the Basic Reproduction Number of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Int J Environ Res Public Health, 2022. **19**(18).
 34. *23. april: Reproduksjonstallet for koronasmitte i Oslo er under 1*. 2020; Available from: <https://www.oslo.kommune.no/koronavirus/status-om-handteringen-av-korona/23-april-reproduksjonstallet-for-koronasmitte-i-oslo-er-under-1#gref>.

35. Xu, X.-W., et al., *Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series*. *BMJ*, 2020. **368**: p. m606.
36. Folkehelseinstituttet. *Fakta om koronaviruset SARS-CoV-2 og sykdommen covid-19*. 2020; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/coronavirus/fakta/fakta-om-koronavirus-coronavirus-2019-ncov/>.
37. Anderson, R.M., et al., *How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic?* *Lancet*, 2020. **395**(10228): p. 931-934.
38. van Doremalen, N., et al., *Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1*. *New England Journal of Medicine*, 2020. **382**(16): p. 1564-1567.
39. Hauge, A. *smitteveier*. Available from: <https://sml.snl.no/smitteveier>.
40. Harrison, A.G., T. Lin, and P. Wang, *Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis*. *Trends Immunol*, 2020. **41**(12): p. 1100-1115.
41. Johansson, M.A., et al., *SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms*. *JAMA Netw Open*, 2021. **4**(1): p. e2035057.
42. Sayampanathan, A.A., et al., *Infectivity of asymptomatic versus symptomatic COVID-19*. *Lancet*, 2021. **397**(10269): p. 93-94.
43. Tone Tønjum, J.K. *Dråpesmitte*. 2022 [cited 2023; Available from: <https://sml.snl.no/dr%C3%A5pesmitte>].
44. Sun, K., et al., *Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2*. *Science*, 2021. **371**(6526).
45. Teslya, A., et al., *Impact of self-imposed prevention measures and short-term government-imposed social distancing on mitigating and delaying a COVID-19 epidemic: A modelling study*. *PLoS Med*, 2020. **17**(7): p. e1003166.
46. Alimohamadi, Y., et al., *Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis*. *J Prev Med Hyg*, 2020. **61**(3): p. E304-e312.
47. Akbarialiabad, H., et al., *Long COVID, a comprehensive systematic scoping review*. *Infection*, 2021. **49**(6): p. 1163-1186.
48. Healey, Q., et al., *Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis*. *J Glob Health*, 2022. **12**: p. 05014.
49. Alimohamadi, Y., et al., *Case fatality rate of COVID-19: a systematic review and meta-analysis*. *J Prev Med Hyg*, 2021. **62**(2): p. E311-e320.
50. Chen, R., et al., *The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains*. *Front Neurol*, 2020. **11**: p. 573095.
51. Huang, C., et al., *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China*. *Lancet*, 2020. **395**(10223): p. 497-506.
52. Patel, K.P., et al., *Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19*. *J Clin Virol*, 2020. **128**: p. 104386.
53. Siddiqi, H.K. and M.R. Mehra, *COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal*. *J Heart Lung Transplant*, 2020. **39**(5): p. 405-407.
54. Horby, P., et al., *Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19*. *N Engl J Med*, 2021. **384**(8): p. 693-704.
55. Wu, C., et al., *Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China*. *JAMA Internal Medicine*, 2020. **180**(7): p. 934-943.
56. Anesi, G.L. *COVID-19: Management of the intubated adult*. 2022; Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-of-the-intubated-adult?topicRef=127429&source=see_link#disclaimerContent.

57. Arthur Y Kim, M., FIDSARajesh T Gandhi, MD, FIDSA. *COVID-19: Management in hospitalized adults*. 2022; Available from: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?sectionName=COVID-19-SPECIFIC%20THERAPY&topicRef=127419&anchor=H3855514466&source=see_link#H1731570618.
58. Barouch, D.H., *Covid-19 Vaccines - Immunity, Variants, Boosters*. N Engl J Med, 2022. **387**(11): p. 1011-1020.
59. Lorente-González, M., M. Suarez-Ortiz, and P. Landete, *Evolution and Clinical Trend of SARS-CoV-2 Variants*. Open Respiratory Archives.
60. *SARS-CoV-2 Variant Classifications and Definitions*. 26.04.22 12.01.23]; Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-classifications.html>.
61. Mahase, E., *Covid-19: How many variants are there, and what do we know about them?* BMJ, 2021. **374**: p. n1971.
62. Jörn Klein, O.D., Helge Leander B. Jensen. *Koronavirus*. 2020 10.02.22; Available from: <https://sml.sn�.no/koronavirus>.
63. New and E.R.V.T.A. Group, *NERVTAG meeting on SARS-CoV-2 variant under investigation VUI-202012/01*. 2020, UK Government London.
64. Michaelsen, T.Y., et al., *Introduction and transmission of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7, Alpha variant, in Denmark*. Genome Medicine, 2022. **14**(1): p. 47.
65. Katella, K. *Omicron, Delta, Alpha, and More: What To Know About the Coronavirus Variants*. 2023; Available from: <https://www.yalemedicine.org/news/covid-19-variants-of-concern-omicron>.
66. Wang, P., et al., *Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7*. Nature, 2021. **593**(7857): p. 130-135.
67. Nowroozi, A. and N. Rezaei, *Severe acute respiratory coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2) delta variant of concern breakthrough infections: Are vaccines failing us?* Infect Control Hosp Epidemiol, 2022. **43**(11): p. 1754-1755.
68. Samieefar, N., et al., *Delta Variant: The New Challenge of COVID-19 Pandemic, an Overview of Epidemiological, Clinical, and Immune Characteristics*. Acta Biomed, 2022. **93**(1): p. e2022179.
69. Yu, F., et al., *COVID-19 Delta variants-Current status and implications as of August 2021*. Precis Clin Med, 2021. **4**(4): p. 287-292.
70. Brown, C.M., et al., *Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings - Barnstable County, Massachusetts, July 2021*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2021. **70**(31): p. 1059-1062.
71. Klein, J.D., Olav; Jensen, Helge Leander B. *Koronavirus*. Available from: <https://sml.sn�.no/koronavirus>.
72. Vaksdal, H.H. and G. Grødeland, *[Efficacy of three doses of COVID-19 vaccine]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2022. **142**(5).
73. Khoury, D.S., et al., *Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection*. Nature Medicine, 2021. **27**(7): p. 1205-1211.
74. Goel, R.R., et al., *mRNA vaccines induce durable immune memory to SARS-CoV-2 and variants of concern*. Science, 2021. **374**(6572): p. abm0829.
75. Vaksdal, H.H., *Effekt av tre doser koronavaksine*. 2022.
76. Christensen, I.E., et al., *The persistence of anti-Spike antibodies following two SARS-CoV-2 vaccine doses in patients on immunosuppressive therapy compared to healthy controls—a prospective cohort study*. BMC Medicine, 2022. **20**(1): p. 378.

77. Lin, D.Y., et al., *Effectiveness of Covid-19 Vaccines over a 9-Month Period in North Carolina*. N Engl J Med, 2022. **386**(10): p. 933-941.
78. Eyre, D.W., et al., *Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants*. New England Journal of Medicine, 2022. **386**(8): p. 744-756.
79. Chen, Y., et al., *Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention*. Ageing Research Reviews, 2021. **65**: p. 101205.
80. Romero Starke, K., et al., *The isolated effect of age on the risk of COVID-19 severe outcomes: a systematic review with meta-analysis*. BMJ Global Health, 2021. **6**(12): p. e006434.
81. Landaas, E.T., et al., *[The COVID-19 pandemic – experiences from a microbiology laboratory]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2021. **141**(18).
82. Edouard Mathieu, H.R., Lucas Rodés-Guirao, Cameron Appel, Charlie Giattino, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Saloni Dattani, Diana Beltekian, Esteban Ortiz-Ospina and Max Roser *Coronavirus Pandemic (COVID-19)*. 2020: OurWorldInData.org.
83. *Koronavaksinasjonsprogrammet - veileder for helsepersonell*. 2020; Available from: <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksinasjon/koronavaksinasjonsprogrammet/>.
84. Regjeringen.no. *AstraZeneca-vaksinen tas ut av koronavaksinasjons-programmet*. 2021 13.januar 2023]; Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumentarkiv/regjeringen-solberg/aktuelt-regjeringen-solberg/hod/nyheter/2021ny/astrazeneca-vaksinen-tas-ut-av-koronavaksinasjonsprogrammet/id2849494/>.
85. *Oversikt over koronavaksiner som er godkjent eller under godkjenning*. 2022 [cited 2023; Available from: <https://legemiddelverket.no/godkjenning/koronavaksiner/status-pa-koronavaksiner-under-godkjenning>.
86. Zhang, S.X., et al., *A Second Wave? What Do People Mean by COVID Waves? - A Working Definition of Epidemic Waves*. Risk Manag Healthc Policy, 2021. **14**: p. 3775-3782.
87. Helsedirektoratet. *Covid-19 - antall innlagte pasienter på sykehus (rapportering avsluttet)*. 2020 24.mars 2022 05.januar 2023]; Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/antall-innlagte-pasienter-pa-sykehus-med-pavist-covid-19>.
88. Myrstad, M., et al., *Three waves of COVID-19 in a Norwegian local hospital*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2022. **141**(2).
89. Bociąga-Jasik, M., et al., *Comparison between COVID-19 outcomes in the first 3 waves of the pandemic: a reference hospital report*. Pol Arch Intern Med, 2022. **132**(10).
90. Lehmann, M., et al., *[COVID 19 - Hospital Admission in the First and Second Wave in Germany]*. Dtsch Med Wochenschr, 2022.
91. universitetssykehus, O. *Om Oss*. 2022 [cited 2022; Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss#om-helseforetaket>.
92. Charlson, M.E., et al., *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation*. J Chronic Dis, 1987. **40**(5): p. 373-83.
93. Charlson, M.E., et al., *Charlson Comorbidity Index: A Critical Review of Clinimetric Properties*. Psychother Psychosom, 2022. **91**(1): p. 8-35.
94. Holten, A.R., et al., *Predicting severe COVID-19 in the Emergency Department*. Resusc Plus, 2020. **4**: p. 100042.
95. universitetssykehus, O. *Kvalitetssikring - godkjenning av interne kvalitetsregistre*. 20.januar 2020]; Available from: <https://ehandboken.ous-hf.no/document/1051>.

96. Researchers at UCL, G.O.S.H.G.a.t.U.o.C.T. *Men significantly more likely to need intensive care treatment for COVID-19*. 2020; Available from: <https://www.ucl.ac.uk/news/2020/dec/men-significantly-more-likely-need-intensive-care-treatment-covid-19>.
97. Christensen, D.M., et al., *Charlson Comorbidity Index Score and Risk of Severe Outcome and Death in Danish COVID-19 Patients*. *J Gen Intern Med*, 2020. **35**(9): p. 2801-2803.
98. Havers, F.P., et al., *COVID-19-Associated Hospitalizations Among Vaccinated and Unvaccinated Adults 18 Years or Older in 13 US States, January 2021 to April 2022*. *JAMA Intern Med*, 2022. **182**(10): p. 1071-1081.
99. Grasselli, G., et al., *Association of COVID-19 Vaccinations With Intensive Care Unit Admissions and Outcome of Critically Ill Patients With COVID-19 Pneumonia in Lombardy, Italy*. *JAMA Network Open*, 2022. **5**(10): p. e2238871-e2238871.
100. Matsunaga, N., et al., *Clinical characteristics of the first three waves of hospitalised patients with COVID-19 in Japan prior to the widespread use of vaccination: a nationwide observational study*. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022. **22**: p. 100421.
101. Tandon, P., et al., *The Third Wave: Comparing Seasonal Trends in COVID-19 Patient Data at a Large Hospital System in New York City*. *Critical Care Explorations*, 2022. **4**(3).
102. Caramello, V., et al., *Improvements throughout the Three Waves of COVID-19 Pandemic: Results from 4 Million Inhabitants of North-West Italy*. *Journal of Clinical Medicine*, 2022. **11**(15): p. 4304.
103. *store talls lov*. 2022; Available from: https://snl.no/store_talls_lov.
104. Hajjar, L.A., et al., *Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach*. *Annals of Intensive Care*, 2021. **11**(1): p. 36.
105. Raithel, S., et al., *Adoption of airway management guidelines during COVID-19 pandemic improved endotracheal intubation success*. *J Clin Anesth*, 2022. **76**: p. 110556.
106. Bai, C., et al., *Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020)*. *Eur Respir Rev*, 2020. **29**(157).
107. Eriksen, S., et al., [*Not Available*]. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2020. **140**.