

COVID-19 – publikationer från vecka 15: Rapport från HTA-centrum

Förra veckan (v 15) var antalet publikationer om COVID-19 1025, på den samlade webbplatsen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Riskfaktorer Skyddsutrustning och Vaccin. Vi strävar efter att redovisa samtliga originalartiklar med kliniska utfall. Vi har inte bevakat litteratur gällande smittspridning och olika åtgärder för att förhindra denna. Denna sammanfattning avser att ge en allmän bild av vad som publicerats under den gångna veckan. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet eller överförbarhet. Orsakerna till att en önskvärd systematisk kvalitetsgranskning inte gjorts är att tiden varit kort, antal publikationer ökat mycket snabbt, studierna är små, saknar ofta kontroller och har generellt korta uppföljningstider. Dessa argument stöds även av att flertalet publikationer ännu inte har genomgått någon granskning från tidskriften. Resultat som redovisas från studierna kan således inte ligga till grund för att ändra klinisk handläggning, vare sig när det gäller diagnostik, behandling eller användande av skyddsutrustning. Syftet är endast att ge en bild av vad som publiceras. Samtliga referenser är från v 15, 2020.

Behandling

Drygt 100 publikationer var relaterade till behandling av något slag. Majoriteten av dessa var olika former av "expert opinion" i editorials och olika former av debattartiklar. En stor andel återgav den egna erfarenheten baserad på en specifik patientgrupp eller ett land eller geografiskt område. Flera översiktsartiklar avhandlade olika potentiella terapier enskilt eller i grupp, inklusive ett par om traditionell kinesisk medicin. Det fåtal publikationer som var originalstudier med patientdata redovisas nedan. Bland dessa fanns ingen randomiserad studie, två observationsstudier med kontrollgrupp och sex utan kontrollgrupp, dvs fallserier.

En översikt sammanfattade och varnade för potentiellt livshotande biverkningar av klorokin och hydroxiklorokin, såsom förlängt QT-intervall, svår hypoglykemi, neuropsykiatriska effekter och svåra hudreaktioner (Juurlink).

När det gäller läkemedelsstudier kan det påpekas att nedan redovisade kohortstudier och fallserier inte bidrar till det samlade vetenskapliga underlaget, då läkemedelseffekter bedöms bäst i randomiserade studier. I VGR rekommenderas ingen behandling utanför kliniska studier. Två små retrospektiva kohortstudier jämförde behandling med och utan lopinavir/ritonavir (Ye) respektive kortikosteroider (Zha) och redovisade kliniska utfall. Två fallserier redovisade kliniska effekter efter behandling ("compassionate use") med remdesivir (utvecklat mot ebola) hos 53 patienter (Grein) respektive Tocilizumab (monoklonal antikropp mot IL-6) hos 15 patienter (Luo).



Mer ovanlig behandlingsstrategi med lungtransplantation redovisades hos tre patienter (Chen). En annan fallserie rapporterade intravenös transplantation av mesenkymala stamceller som immunmodulerande behandling hos sju patienter, hos vilka man såg en förbättrad lungfunktion efter två dagar (Leng). Inga allvarliga biverkningar rapporterades.

Svårt sjuka Covid-19 patienter har ofta koagulationsstörningar i form av disseminerad intravasal koagulation (DIC) med pro-trombotiska inslag och hög risk för tromboembolism (Wang). I en fallserie på tre patienter redovisade Wang behandling med tPA (tissue plasminogen activator) förutom sedvanlig antikoagulantibehandling.

Behandling med frystorkat plasminogen, som reglerar nedbrytning av fibrin, har rapporterats från en fallserie på 13 patienter (Wu). Regress av lungförändringar följdes med CT.

Diagnostik

Veckans inflöde bestod av 98 publikationer gällande olika aspekter på diagnostik. Tjugo publikationer handlade om bilddiagnostik varav fyra om ultraljud, som i ett arbete föreslås som alternativ till noggrann lungauskultation. Resterande publikationer beskriver CT-förändringarnas utveckling över tid och diskuterar hur dessa korrelerar med övriga diagnostiska parametrar. Nitton publikationer beskriver sjukdomsutveckling och diagnostik i olika patientgrupper, inkluderande kardiologi, neurologi, nefrologi, gastro-intestinal/lever och ögonsjukdomar. Covid-19 ger ofta myokardpåverkan (Ammirati) som kan påvisas med högkänsligt tropinin (Chapman) och som anses kunna bidra till försämrad prognos. Mekanismen är oklar men man diskuterar om angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptorn är involverad (Akhmerov).

Eventuella neuroropa effekter av viruset togs upp (Baig), inklusive ett fall av virusmeningit (Moriguchi). Det spekulerades om att viruset likt herpes skulle kunna "gömma sig" i nervsystemet, och sedan reaktiveras. Något vetenskapligt stöd för denna hypotes finns än så länge inte.

Barn har en annan, mildare, sjukdomsbild än vuxna och har därför inte testats på något systematiskt sätt och man vet därför väldigt litet om de diagnostiska testens utveckling över tid. Smitta verkar i första hand ske inom familjen (Choi).

Relationen mellan RT-PCR och symtomutveckling diskuterades i 13 arbeten, och man föreslog olika diagnostiska algoritmer/checklistor för klinisk diagnostik och prediktion av ogynnsamt förlopp (ex. Ji). Sensitiviteten/specificiteten hos dessa algoritmer i olika vårdmiljöer går än så länge inte att bedöma.

Det pågår intensiva försök att utveckla testmetoderna - inklusive så kallade "snabbtest", med åtföljande risk för kvalitetsproblem beroende på hård tidspress (Sheridan). Metodologisk sensitivitet/specificitet för olika testkits har utvärderats och specificiteten verkar genomgående hög, dvs ingen korsreaktivitet med andra virus (Nalla).

Tre rapporter handlar om antikroppstitrar, något som kommer att vara basen för kartläggning av genomgången sjukdom och flockimmunitet. Sensitivitet/specificitet för dessa test och tidsförloppet för titrarnas utveckling (dvs optimal tidpunkt för provtagning) är än så länge inte ordentligt kartlagd. Ett exempel på underlag är en fallserie i Singapore (ca 100 pat) som rapporterade 48% respektive 90% sensitivitet för IgM respektive IgG antikroppar (Jin). Man fann också betydande variationer i IgG-nivåerna.

Risikfaktorer

Ett knappt hundratal (95) abstracts identifierades, varav två översiktsartiklar (Gasmi, Stein). Begreppet riskgrupper kan semantiskt betyda risk för infektion, risk för ogynnsamt förlopp, och risk för behov av IVA-vård/död. Det finns en relativt stor prediktionslitteratur vad gäller förväntat kliniskt förlopp, med mer eller mindre framgångsrika försök att identifiera tidiga markörer för detta. Riskgrupperna kan för enkelhetens skull paketeras i ålder/kön, kardiologi, internmedicinska diagnoser, inflammatoriska tillstånd/immunsuppression, cancer, obstetrik/graviditet och socioekonomi/obesitas. Det mesta av litteraturen beskriver risk för att utveckla allvarlig sjukdom, några bedömbara smittspridningsdata vad gäller samhället som helhet finns inte.

En av översikterna (Gasmi) tar ett mycket brett grepp på detta, inklusive spekulationer om naturpreparat, och den andra spekulerar huvudsakligen kring ACE2s eventuella roll. Vi identifierade en miniöversikt om handläggning av äldre patienter, med föreslagna mekanismer allmän skörhet och möjligen minskat antal skyddande ACE2-receptorer (som förstörs av viruset) (Shahid). Ett liknande resonemang fördes vad gäller barn, som ju som regel har ett symptomfattigt eller symptomfritt förlopp (Bialek, Choi) men som troligen trots detta kan smitta. Även perinatal smitta förekommer. Mekanismerna bakom det symptomfattiga förloppet hos barn är okända, en av flera hypoteser är skillnader i ACE-systemets funktion (Zhu).

Sexton artiklar berör direkt eller indirekt Covid-19s påverkan på kardiologin. Som beskrivits under diagnostik är myokardpåverkan med troponin-frisättning vanlig hos patienter med ogynnsamt sjukdomsförlopp. Även här diskuteras ACE2 receptorn som en måltavla för viruset. De vanliga internmedicinska diagnoserna hypertoni, och diabetes tas upp, men även här är det oklart om den ökade risken är direkt förknippad med "allmän skörhet" av grundsjukdomen, eller om det finns specifika kopplingar. Vad gäller hypertoni är det oklart om den ökade risken beror på det faktum att väldigt många patienter står på någon typ av ACE-hämmare, eller om sjukdomen som sådan innebär en ökad risk (Schiffrin). Det har förts ett teoretiskt resonemang baserat på djurexperimentella data, att behandling med ACE-hämmare skulle öka antalet ACE2-receptorer och därigenom göra det lättare för viruset att "få fäste" i lungorna, men den kliniska relevansen av detta är oklar. Än så länge rekommenderar man att risken för Covid-infektion inte utgör någon grund för att avbryta ACE-hämmarbehandling.

Obesitas verkar vara en riskfaktor för behov av IVA-vård, men detta är som regel kopplat till det metabola syndromet och det är inte säkerställt att det utgör en oberoende riskfaktor. En studie från New York bekräftade en ökad risk för inläggning på sjukhus och behov av IVA-vård av obesa patienter (Lighter). Detta är dock förväntat med hänsyn till att obesitas är en riskfaktor både för kroniskt nedsatt lungfunktion och negativ fysiologisk inverkan under respiratorvård vid andra tillstånd med lungsvikt.

Vad gäller cancervård diskuteras framförallt undanträngningseffekter för tumörpatienter orsakade av Covid-19 hantering, och hur detta bör hanteras med olika typer av organisatoriska åtgärder.

En riktad studie med fokus på socioekonomi gjord i slummen i Kapstaden (Gibson) pekar på svårigheterna att implementera social-distans åtgärder i den typen av miljöer. Några kliniska data finns inte i arbetet.

Sammanfattningsvis bekräftar den inkommande litteraturen bilden av riskgrupperna som hög ålder och förekomst av metabola sjukdomar inklusive hypertoni. Den enda identifierade möjliga gemensamma nämnaren verkar vara ACE2-receptorn, men detta får fortfarande ses som en hypotes. Det kan vara så att översjukligheten och överdödligheten i gruppen helt enkelt är en direkt konsekvens av grundsjukdomen.

Skyddsutrustning

Många specialistföreningar eller företrädare för olika specialiteter har publicerat generella rekommendationer (öron-näsa-hals, anestesi, ögon, pediatrik m.fl.) och guidelines för att hantera smittorisken vid olika ingrepp (endoskopi, intubering, hemodialys, förlossning, kardiovaskulär kirurgi, laparoskopisk kirurgi, vaginal kirurgi, angiografi, CT mm) samt för hantering av blodprover och cytologi. Det är en mycket dynamisk process där debatten ständigt pågår, nya data tillkommer, kritik höjs, riktlinjer skrivs om och så fortsätter det med uppdaterade publikationer.

Ett fåtal studier om andningsskydd har också publicerats under veckan. Två experimentella studier testade förutsättningar för sterilisering/desinfektion av andningsmasker med syfte att kunna återanvända dessa (van Straaten, Chen). I den nederländska studien användes andningsmasker av FFP2-typ och i en blind jämförelse kunde oanvända jämfört med använda och steriliserade masker inte skiljas åt avseende utseende, passform eller andningsmotstånd. Återbruk förutsätter att tillpassningen kan säkras. En liten kinesisk studie som jämförde kirurgiskt munskydd med bomullsmunskydd hade allvarliga kvalitetsbrister och bedöms sakna relevans för svenska förhållanden (Bae).

En fall-kontroll studie har utförts med ortopedkirurger (26 smittade: 52 ej smittade) i Wuhan under den tidiga fasen av Covid-19 utbrottet (Guo). Författarna identifierade träning att använda skyddsutrustning som en faktor som minskade risken att bli smittad, medan extrem trötthet ökade risken.

Vaccinutveckling

Vi identifierade två informativa översikter, en som fokuserar på dagens situation (Amanat) och en som beskriver pågående och planerade utvecklings- och utvärderingsprojekt (Thanh Le). Därutöver har det publicerats en preklinisk studie om target identifiering och en studie som diskuterar vad vi kan lära oss från SARS-infektionens immunitetsutveckling (Lin).

För HTA-centrum

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

Referenser

- Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020 Apr 7. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
- Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity*. 2020 Apr 14;52(4):583-589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007.
- Ammirati E, Wang DW. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients. *Int J Cardiol*. 2020 Apr 6. pii: S0167-5273(20)31669-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.03.086.
- Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, Lim JS, Jung J, et al. Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2: A Controlled Comparison in 4 Patients. *Ann Intern Med*. 2020 Apr 6. doi: 10.7326/M20-1342.
- Baig AM. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2. *CNS Neurosci Ther*. 2020 Apr 7. doi: 10.1111/cns.13372.
- Bialek S, Gierke R, Hughes M, McNamara LA, Pilishvili T, Skoff T. CDC COVID-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children – United States, February 12–April 2, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Apr 10;69(14):422-426. doi: 10.15585/mmwr.mm6914e4.
- Chapman AR, Bularga A, Mills NL. High-Sensitivity Cardiac Troponin Can Be An Ally in the Fight Against COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 6. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047008.
- Chen JY, Qiao K, Liu F, Wu B, Xu X, Jiao GQ, et al. Lung transplantation as therapeutic option in acute respiratory distress syndrome for COVID-19-related pulmonary fibrosis. *Chin Med J (Engl)*. 2020 Apr 1. doi: 10.1097/CM9.0000000000000839.
- Cheng VCC, Wong SC, Kwan GSW, Hui WT, Yuen KY. Disinfection of N95 respirators by ionized hydrogen peroxide in pandemic coronavirus disease 2019 (COVID-19) due to SARS-CoV-2. *J Hosp Infect*. 2020 Apr 8. pii: S0195-6701(20)30178-X. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.003.
- Choi SH, Kim HW, Kang JM, Kim DH, Cho EY. Epidemiology and Clinical Features of Coronavirus disease 2019 in Children. *Clin Exp Pediatr*. 2020 Apr 6. doi: 10.3345/cep.2020.00535.
- Gasmi A, Noor S, Tippairote T, Dadar M, Menzel A, Bjørklund G. Individual risk management strategy and potential therapeutic options for the COVID-19 pandemic. *Clin Immunol*. 2020 Apr 7;108409. doi: 10.1016/j.clim.2020.108409.
- Gibson L, Rush D. Novel Coronavirus in Cape Town Informal Settlements: Feasibility of Using Informal Dwelling Outlines to Identify High Risk Areas for COVID-19 Transmission From A Social Distancing Perspective. *JMIR Public Health Surveill*. 2020 Apr 6;6(2):e18844. doi: 10.2196/18844.
- Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016.
- Guo X, Wang J, Hu D, Wu L, Gu L, Wang Y, et al. Survey of COVID-19 Disease Among Orthopaedic Surgeons in Wuhan, People's Republic of China. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 Apr 8. doi: 10.2106/JBJS.20.00417.
- Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients with COVID-19 Pneumonia: the CALL Score. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. pii: ciaa414. doi: 10.1093/cid/ciaa414.
- Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 2020 Apr 3. pii: S1201-9712(20)30198-3. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.065.
- Juurlink DN. Safety considerations with chloroquine, hydroxychloroquine and azithromycin in the management of SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*. 2020 Apr 8. pii: cmaj.200528. doi: 10.1503/cmaj.200528.
- Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2(-) Mesenchymal Stem Cells Improves the Outcome of Patients with COVID-19 Pneumonia. *Aging Dis*. 2020 Mar 9;11(2):216-228. doi: 10.14336/AD.2020.0228.
- Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9. pii: ciaa415. doi: 10.1093/cid/ciaa415.

- Lin Q, Zhu L, Ni Z, Meng H, You L. Duration of serum neutralizing antibodies for SARS-CoV-2: Lessons from SARS-CoV infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020 Mar 25. pii: S1684-1182(20)30075-X. doi: 10.1016/j.jmii.2020.03.015.
- Luo P, Liu Y, Qiu L, Liu X, Liu D, Li J. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience. *J Med Virol.* 2020 Apr 6. doi: 10.1002/jmv.25801.
- Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first Case of Meningitis/Encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* 2020 Apr 3. pii: S1201-9712(20)30195-8. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- Nalla AK, Casto AM, Huang MW, Perchetti GA, Sampoleo R, Shrestha L, et al. Comparative Performance of SARS-CoV-2 Detection Assays using Seven Different Primer/Probe Sets and One Assay Kit. *J Clin Microbiol.* 2020 Apr 8. pii: JCM.00557-20. doi: 10.1128/JCM.00557-20.
- Schiffirin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Apr 6. pii: hpa057. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
- Shahid Z, Kalayanamitra R, McClafferty B, Kepko D, Ramgobin D, Patel R, et al. COVID-19 And Older Adults: What We Know. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Apr 7. doi: 10.1111/jgs.16472.
- Sheridan C. Coronavirus and the race to distribute reliable diagnostics. *Nat Biotechnol.* 2020 Apr;38(4):382-384. doi: 10.1038/d41587-020-00002-2.
- Stein R. COVID-19: Risk Groups, Mechanistic Insights, and Challenges. *Int J Clin Pract.* 2020 Apr 7:e13512. doi: 10.1111/ijcp.13512.
- Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Gómez Román R, Tollefsen S, Saville M, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr 9. doi: 10.1038/d41573-020-00073-5.
- van Straten B, de Man P, van den Dobbelaars J, Koeleman H, van der Eijk A, Horeman T. Sterilization of disposable face masks by means of standardized dry and steam sterilization processes; an alternative in the fight against mask shortages due to COVID-19. *J Hosp Infect.* 2020 Apr 8. pii: S0195-6701(20)30176-6. doi: 10.1016/j.jhin.2020.04.001.
- Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 8. doi: 10.1111/jth.14828.
- Wu Y, Wang T, Guo C, Zhang D, Ge X, Huang Z, et al. Plasminogen improves lung lesions and hypoxemia in patients with COVID-19. *QJM.* 2020 Apr 10. pii: hcaa121. doi: 10.1093/qjmed/hcaa121.
- Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of Coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020 Mar;24(6):3390-3396. doi: 10.26355/eurrev_202003_20706.
- Zha L, Li S, Pan L, Tefsen B, Li Y, French N, et al. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Med J Aust.* 2020 Apr 8. doi: 10.5694/mja2.50577.
- Zhu L, Lu X, Chen L. Possible causes for decreased susceptibility of children to coronavirus. *Pediatr Res.* 2020 Apr 8. doi: 10.1038/s41390-020-0892-8.