

COVID-19 – rapport från HTA-centrum

Antalet publikationer om Covid-19 ökar dramatiskt för varje vecka. Förra veckan (v 13) registrerades 499 nya publikationer (de flesta från Kina) i PubMed, där alla publikationer som rör Covid-19 samlas på <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Allt är 'open access' för att förenkla för både forskarsamhället och sjukvården. Vi har gått igenom samtliga publikationer från förra veckan och presenterar här ett urval av informationen, uppdelad i kategorierna Behandling, Diagnostik, Riskfaktorer, Skyddsutrustning och Annat. Vi har inte bevakat litteratur gällande smittspridning och olika åtgärder för att förhindra denna, då detta täcks in väl av Folkhälsomyndighetens rapporter. Vi har försökt välja ut information som vi bedömt vara av intresse för SU:s ledningssystem.

Behandling

Det finns idag ingen specifik behandling mot Covid-19 men olika behandlingar som använts mot HIV och malaria, såsom klorokinofosfat, antivirala mediciner och interferon har testats och övervägs idag. Dessa behandlingar finns redovisade i fallserier och enstaka små kontrollerade studier. Som behandling mot Covid-19 kan dessa betraktas som experimentella och farhågor för allvarliga biverkningar har väckts mot klorokinbehandling. Många studier pågår, i Chinese Clinical Trial Registry fanns 436 registrerade prövningar för två veckor sedan, i databasen ClinicalTrials.gov fanns 31 mars 239 pågående eller ännu inte startade studier registrerade, de flesta små och därmed underdimensionerade, ytterligare finns på WHO's plattform. Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV) inom Svenska Läkaresällskapet har nyligen sammanfattat behandlingsrekommendationer <https://www.sls.se/rav/rekommendationer/coronavirus/>.

WHO initierade 20 mars en stor randomiserad behandlingsstudie SOLIDARITY, som ska vara enkel att medverka i för att snabbt samla data i många länder medan pandemin pågår. Studien testar fyra olika behandlingsregimer mot lokal standardbehandling. De olika regimerna är a) Remdesivir, experimentell antiviral drog, b) klorokin(fosfat), malariamedicin, c) Lopinavir och Ritonavir, en kombination av två HIV-mediciner, d) HIV-medicinkombinationen och interferon-beta. Studien är så enkelt upplagd att alla ska kunna vara med trots den stora kliniska belastningen som råder.

Ett europeiskt initiativ till en liknande randomiserad, öppen studie, Discovery, koordineras av det franska forskningsinstitutet INSERM. Totalt 3200 patienter ska randomiseras och utfall mäts efter 15 dagar. Studien beskrivs som adaptiv vilket innebär att man på ett tidigt stadium kommer att kunna lägga ner ineffektiva behandlingar. Här medverkar Sverige och förutom Frankrike ingår i nuläget även Belgien, Tyskland, Luxemburg, Nederländerna, Spanien och Storbritannien.

Dessutom bedrivs forskning och kliniska försök att behandla med antikroppar från plasma från tidigare COVID-19 sjuka patienter som har



tillfrisknat. En fallserie från Kina (Shen et al., JAMA 2020) beskriver fem svårt sjuka patienter som i tillägg till antiviral och annan behandling även fick plasma med IgG och IGM antikroppar och tillfrisknande. I brist på kontrollgrupp är effekten av antikroppsbehandlingen inte kliniskt bedömbär, men fortsatta studier är på gång.

Diagnostik

Vi identifierade 41 studier som beskrev olika aspekter på diagnostik. 17 studier berörde aspekter på bilddiagnostik och kommenteras inte här. Två studier pekade på möjligheten att använda ultraljud i diagnostiken, dels av gravida, dels som komplement till /ersättning för noggrann lungauskultation, för att få ”svar direkt” och för att minska närkontakt vid fysikalisk undersökning. Nio studier beskrev förloppet av och utfallet för virusdetektion i prover tagna från olika loci, inklusive i avföringen. Det fanns några fallbeskrivningar om både falskt negativa och falskt positiva test. Det förefaller klart att det finns en komplex dynamik i detektionsmönstret under sjukdomsförloppet, det är inte så enkelt att man tar ett prov och sedan är saken klar. En enda studie beskrev antikropps svaret på infektion i en fallserie (34 patienter), och man såg som förväntat både ett övergående IgM-svar och ett senare IgG svar som bägge var mätbara två veckor efter konstaterad infektion. Ett arbete beskrev olika algoritmer för att på basen av anamnes, symptomatologi, provtagning och röntgen predicera RT-PCR positivitet. Den bästa modellen, baserad på exposition, feber, puls, CT-fynd och lymfocyträkning, hade en ROC-AUC på 0.91, dvs ett högt prediktivt värde. Triageringsprinciper för intensivvård i Schweiz respektive Iran beskrevs i två arbeten, detta har nyligen utretts i Sverige och kommenteras därför inte här. Förekomst av GI-symptom i patientgruppen är vanligt och förekomst av detta har en signifikant påverkan på risk för infektion (aOR 3.73, p=0.024).

Det mesta av ovanstående information emanerar från Kina, och behöver bekräftas hos europeiska patienter. Den viktigaste kunskapsluckan bedöms vara sensitivitet och specificitet vad gäller virusdetektionen. Studien om antikropps titrar är lovande vad gäller möjlighet till kartläggning av immunitet. Det går troligen att på basen av expositionshistorik, klinisk bild, enkla laboratorieprover och röntgen predicera åtminstone kliniskt relevant infektion.

Skyddsutrustning

Två 'editorials' har under förra veckan ingående diskuterat frågan om skyddsutrustning. Den ena tar upp frågan ur ett mer allmänt samhällsperspektiv

<https://academic.oup.com/annweh/advance-article/doi/10.1093/annweh/wxaa033/5810996>,

medan den andra fokuserar på vårdpersonal och användning av munskydd och andningsmasker

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0020748920300523?via%3Dihub>. Den

senare redovisar hur olika aktuella guidelines ser ut från olika länders myndigheter. Den diskuterar olika grader av andningsskydd beroende på om det är dropp-eller luftburen smitta. Slutligen tar den upp förlängd användning eller återanvändning av andningsskydd och ger referenser till de få randomiserade studier som finns. Mycket läsning för den som vill fördjupa sig i ämnet.

Många grupperingar arbetar med att sammanställa information om Covid-19. Coronakollen drivs ideellt och samlar resurser om COVID-19 för vårdpersonal <https://coronakollen.org/>. Den innehåller en samling användbara länkar.

HTA-centrum
Västra Götalandsregionen

Annika Strandell
Henrik Sjövall
Therese Svanberg
Ida Stadig