

COVID-19 – rapport från HTA-centrum

Förra veckan (v 14) fördubblades antalet publikationer om COVID-19 till 985, på den samlade web-platsen <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Vi har gått igenom samtliga publikationer och presenterar ett urval av informationen, som ett tillägg från förra veckans sammanfattning, uppdelad i kategorierna: Behandling, Diagnostik, Riskfaktorer och Skyddsutrustning. Vi har inte bevakat litteratur gällande smittspridning och olika åtgärder för att förhindra denna, då detta täcks in väl av Folkhälsomyndighetens rapporter. Detta referat avser att ge en allmän bild av vad som publicerats under en vecka. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet. Flertalet publikationer har ännu inte genomgått någon granskning från tidskriften. Referenser utan årtal är samtliga från 2020, varav de flesta från vecka 14.

Behandling

Det har spekulerats mycket kring ett samband mellan läkemedel som hämmar renin-angiotensin systemet och svårighetsgraden av COVID-19. Det förklaras i en modell där viruset använder sig av angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) som en receptor för att invadera celler. Receptorantalet uppregleras vid diabetes och av antihypertensiv behandling med läkemedel som blockerar receptorn (Li et al., 2017). Med den modellen har man förklarat varför hypertoni kan vara en riskfaktor och spekulerat i betydelsen av att stå på ACE-hämmare som kronisk behandling. De flesta senare publikationer och guidelines förordar nu att inte ändra antihypertensiv behandling avseende ACE-hämmare och renin-angiotensin blockerare, då det saknas vetenskapligt underlag för det. ACE2-receptorn kan också uppregleras av rökning, vilket använts som en förklaringsmodell för att rökare är en riskgrupp. Det har efter djurförsök föreslagits att hämning av renin-angiotensin systemet skulle kunna utnyttja en annan mekanism som ger skyddande anti-inflammatoriska egenskaper och skulle kunna användas i terapeutiskt syfte. I en fallserie där samtliga hade hypertoni (Meng), noterades att de med ACE-hämmare i mindre utsträckning utvecklade allvarlig sjukdom och dessutom hade lägre nivåer av Interleukin-6 (IL-6).

Hos svårt sjuka patienter ses en hyperinflammation, även kallad cytokinstorm som är associerad med multiorgansvikt och ökad mortalitet. Det kan dock noteras att ”cytokinstorm” som beskrivning används vid andra tillstånd som tex septisk shock. Det har gett upphov till en intensiv debatt om värdet av immunsuppressiv behandling. I Kina pågår en randomiserad studie där tocilizumab som blockerar IL-6 testas.



I den svårt sjuka gruppen som kräver respiratorvård används ibland ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation). I veckan har ELSO (Extracorporeal Life Support Organization) publicerat en ”consensus guideline”, avsedd för erfarna ECMO centra, om när och hur ECMO ska användas. Den kommer att uppdateras kontinuerligt <http://covid19.else.org>, baserat på ständigt nya publicerade erfarenheter.

Mer om klorokin (HCQ) behandling. Resultaten från olika studier är motstridiga och det återspeglas i mycket skiftande behandlingsrekommendationer i olika länder och regioner. I USA har Food and Drug Administration (FDA) gett ”emergency approval” att behandla COVID-19 patienter med HCQ, medan den europeiska myndigheten European Medicines Agency (EMA) avråder från klorokinbehandling utanför studier. HTA-enheten Camtö - Region Örebro län, publicerade nyligen en systematisk översikt (Nousios), som visade att det bara fanns två, små, kontrollerade studier (Gautret, Chen) med motstridiga resultat när man mäter virus i nasopharynx efter behandling. Den kinesiska studien (Chen) var randomiserad och har publicerats med ett engelskt abstrakt. Den visade ingen skillnad i negativa svalgprover efter 7 dagar eller i kliniska symptom när HCQ jämfördes med standardbehandling. Studien var dock alldeles för liten för att säkert kunna värdera något av utfallen. I en fransk fallserie (Molina) behandlades patienter med HCQ (i tillägg till azitromycin). Nasopharynxproven var fortfarande positiva efter fem till sex dagar hos åtta av tio individer. Sammanfattningsvis enligt ovan refererade studier, finns ännu ingen tydlig klinisk eller virologiskt påvisad nytta av HCQ behandling. Den stora andelen hjärtrelaterade dödsfall rapporterade från tidiga kinesiska fallserier kan dock inge misstanke om biverkningar från Klorokinbehandling (Ruan).

Ytterligare två fallserier har publicerats med lovande resultat för behandling med konvalescentserum hos patienter som var kritiskt sjuka (Zhang, Duan). I den större serien (Duan) om tio patienter sågs efter tre dagar en signifikant förbättring i kliniska och laboriemässiga parametrar. Primärt utfallsmått var svåra biverkningar till plasmatransfusionen, men inga sådana förekom i denna lilla grupp.

En viktig princip är att all behandling riktad mot SARSCoV-2 eller misstänkt hyperinflammation skall ske i randomiserade kliniska studier, vilket stöds av flera ”editorials”. Men det publiceras även många expertutlåtanden med rekommendationer om olika behandlingar i väntan på fler studier, vilket ger en missriktad uppmaning att prova experimentell behandling under okontrollerade former. Ingen sådan behandling utanför studier rekommenderas i VGR.

Diagnostik

Vi identifierade 61 abstracts gällande diagnostik. Vi fann ytterligare 14 abstracts som kommenterade olika aspekter på datortomografi (CT) diagnostik, inklusive tidsförlopp och bildernas relation till övrig diagnostik. Tidsförloppet för utveckling av positivt PCR test beskrevs i sex abstracts, huvudsakligen från Kina. Diagnostiska algoritmer som bygger på kombinationer av klinisk bild, blodkemiska laborationer och kliniskt förlopp, och dessas sensitivitet och specificitet för att predicera positivt PCR test diskuterades i 12 abstracts. Fem abstracts diskuterade skillnader i tidsförlopp i PCR prover tagna från olika organ (näsa, sputum, bronker, feces). Sex abstracts tog upp diagnostik i olika subpopulationer (barn, patienter med ögonsjukdomar, gamla, patienter med kardiovaskulär sjukdom). Fyra abstracts belyste tidsförloppet i antikroppssvaret på infektion.

Sammantaget verkar det finnas en betydande komplexitet i både den kliniska bilden och utvecklingen av surrogatvariabler över tid (= detekterbara PCR nivåer, symptom, övrig blodkemi och CT fynd). Det finns åldersberoende skillnader och antikropps-koncentrationer varierar som förväntat också över tid. Studierna är som regel små och baseras på fallserier, kontroller (PCR negativa patienter med liknande symptomatologi) saknas som regel. De mesta hänför sig till en kinesisk population. Med tanke på den mycket stora variationen i symptomatologi och bild/laboratoriefynd är intrycket att PCR även fortsättningsvis kommer att utgöra basen i diagnostiken. Påvisandet av antikroppssvar är gynnsamt för vaccinutveckling och bör även kunna användas för att konstatera genomgången sjukdom.

Riskfaktorer

Vi identifierade 63 abstracts som berörde skillnader i risk för infektion eller ogynnsamt kliniskt förlopp. Enbart korta fallserier, markörer för ogynnsamt förlopp som nämns är lymfopeni, CRP och PD-dimer, men det predikativa värdet går inte att bedöma. Det finns arbeten som beskriver förlopp i föreslagna högriskpopulationer (hög ålder, rökning, hjärt-kärlsjukdom, diabetes etc.). I avsaknad av kontroller är resultaten svåra att värdera i termer av kausalitet. Det finns därutöver ett drygt dussin arbeten som beskriver förlopp och hantering av grundsjukdomen i olika subgrupper, exempelvis blodgivare, metabol sjukdom/obesitas, gasto-intestinal/lever, njure, inflammatoriska sjukdomar och psykiatri.

Mekanismerna bakom överrisken vid hög ålder och metabol/kardiovaskulär sjukdom är oklar. En av flera hypoteser är viruset släcker ned den så kallade ACE2 receptorn i lungan, vilket gör lungan mer känslig för kärksammandragning. Hypotesen bygger på djurförsök och om den är korrekt eller ej som delförklaring till riskprofilen är ännu oklart.

Till sist skall nämnas att det finns några abstracts som beskriver hantering av vård som inte kan anstå (tex. cancerbehandling). Ett par arbeten pekar också på den kraftiga överrisken i socioekonomiskt svaga grupper, och bland migranter.

Skyddsutrustning

Tre översiktsartiklar diskuterade personlig skyddsutrustning och olika typer av munskydd/andningsmasker, och ytterligare sex artiklar tar upp frågan från olika specialistperspektiv, såsom anesthesi, radiologi, endoskopi och psykiatri, förutom alla guidelines som skrivits av olika specialistföreningar.

Bland de få studier som rapporterats under veckan finns en retrospektiv observationsstudie från Kina (Zhong) som undersökte olika munskydd ("N95 andningsmask" jämfört med medicinskt munskydd) hos anesthesiologer som utförde spinal anesthesi på Covid-19 sjuka patienter. Studien har dock stora brister när det gäller design och storlek.

En annan studie från Kina (Ma) undersökte hur väl olika typer av munskydd skyddade mot fågelinfluensavirus som modell. "N95 andningsmask", medicinskt munskydd och ett hemmagjort munskydd bestående av 4 lager hushållspapper och ett lager tyg undersöktes. Dessa kunde i tur och ordning blockera 99.98%, 97.14%, and 95.15% av fågelinfluensavirus i aerosoler i en experimentell miljö.

Tidigare detta år publicerades en uppdaterad Cochrane rapport (Jefferson) som inkluderade 14 randomiserade studier gjorda under säsongsinfluensa. Den jämförde bland annat kirurgiskt munskydd och "N95 andningsmask". Ingen skillnad kunde påvisas i risken att insjukna i influensa eller influensa-liknande symptom, men det vetenskapliga underlaget bedömdes som otillräckligt.

En randomiserad studie (Christensen) undersökte hur effektiva olika metoder att lära ut på- och avklädning av skyddsutrustning var. Ingen signifikant skillnad påvisades då gruppträning ledd av en instruktör jämfördes med undervisning via video.

För HTA-centrum

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

Referenser

Chen JI, Liu D, Liu L, Liu P, Xu Q, Xia L, et al. A pilot study of hydroxychloroquine in treatment of patients with common coronavirus disease-19 (covid-19) 2020 [cited 2020 March 27]. Available from: <http://www.zjujournals.com/med/CN/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.03.03>.

Christensen L, Rasmussen CS, Benfield T, Franc JM. A randomized trial of instructor-led training versus video lesson in training health care providers in proper donning and doffing of personal protective equipment. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020 Mar 30:1-15. doi: 10.1017/dmp.2020.56.

Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 6. pii: 202004168. doi: 10.1073/pnas.2004168117.

Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International journal of antimicrobial agents* [Internet]. 2020 Mar 20 [cited 2020 March 27]:[105949 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205204>

Jefferson T, Jones M, Al Ansari LA, Bawazeer G, Beller E, Clark J, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. Part 1-Face masks, eye protection and person distancing: systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2020 Jan 1. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047217v1>

Li XC, Zhang J, Zhuo JL. The vasoprotective axes of the renin-angiotensin system: Physiological relevance and therapeutic implications in cardiovascular, hypertensive and kidney diseases. *Pharmacol Res.* 2017 Nov;125(Pt A):21-38. doi: 10.1016/j.phrs.2017.06.005.

Ma QX, Shan H, Zhang HL, Li GM, Yang RM, Chen JM. Potential utilities of mask-wearing and instant hand hygiene for fighting SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Mar 31. doi: 10.1002/jmv.25805.

Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020 Dec;9(1):757-760.

Molina JM, Delaugerre C, Goff JL, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al.. No Evidence of Rapid Antiviral Clearance or Clinical Benefit with the Combination of Hydroxychloroquine and

Azithromycin in Patients with Severe COVID-19 Infection. *Med Mal Infect.* 2020 Mar 30. pii: S0399-077X(20)30085-8. doi: 10.1016/j.medmal.2020.03.006.

Nousios P, Ahlzén R, Li M, Westerdahl E, Lohse G, Breimer L, et al. En kartläggning av publicerade och pågående studier kring behandling med klorokin och hydroxiklorokin vid covid-19. Internet. [cited 2020-04-14]. Available from: https://www.regionorebrolan.se/Files-sv/Örebro%20läns%20landsting/Arbete_utbildning/Utbildningar/Hemsida%20UC/Behandling%20med%20klorokin%20och%20hydroxiklorokin%20vid%20covid%20-19%20FINAL.pdf

Ruan, Q., Yang, K., Wang, W. et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>

Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* 2020 Mar 31. pii: S0012-3692(20)30571-7. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.