

Behandling av luftvägssjukdomen covid-19

Observera att innehållet i detta dokument kan komma att ändras med kort varsel.

Läkemedel

Kortison

Preliminära resultat från RECOVERY-studien har publicerats som preprint 2020-06-22 [1]. 2 104 patienter med covid-19 i Storbritannien randomiserades till lågdos dexametason (6 mg x 1 po eller iv) och 4 321 till standardbehandling utan kortison. Dexametason reducerade mortaliteten med 1/3 (rate ratio 0,65, p=0,0003) hos respiratorbehandlade patienter och med 1/5 hos patienter med enbart syrgasbehov (rate ratio 0,8, p=0,0021) vilket motsvarar att ett dödsfall kunde undvikas per 8 behandlade patienter i respirator och 1/ 25 med syrgasbehov. För patienter utan behov av andningshjälp sågs ingen förbättring (rate ratio 1,22, p=0.14).

Bedömning: Dexametason (eller betametason) 6 mg x 1 p.o. eller i.v. i upp till 10 dagar bör övervägas till svårare sjuka patienter med hypoxi, behov av syrgas och tecken på inflammation (feber, CRP-stegring).

Remdesivir (GS-5734) är ännu inte registrerat. Det är en nukleotidanalogue som har hög antiviral aktivitet mot RNA-virus [2]. Remdesivir utvecklades mot ebola, men var ineffektiv mot just detta. Det har testats på SARS och MERS i musmodeller och visat sig vara effektiv mot båda [3]. En preliminär rapport från "the Adaptive covid-19 Treatment Trial" (ACTT) har publicerats. Totalt 1 063 patienter randomiserades till remdesivir eller placebo och patienter som fick remdesivir förbättrades kliniskt efter i median 11 dagar jämfört med 15 dagar i placeboarmen (p<0,001). Studien visade också en trend mot lägre 14-dagars-mortalitet (7,1% för remdesivir vs 11,6% för placebo, p=0,06). Effekten var särskilt tydlig för patienter med syrgasbehov där också mortaliteten var signifikant lägre i remdesivirarmen än i placeboarmen medan ingen signifikant skillnad mellan armarna kunde visas för patienter med högflödessyrgas- eller respiratorbehov [4]. Inga virologiska data från studien har ännu offentliggjorts. Läkemedelsverket har beviljat beredskapslicens för remdesivir och i USA har FDA godkänt läkemedlet enl. "Emergency Use Authorization". Ett villkorat godkännande i Europa väntas inom kort från EMA. I Sverige har remdesivir hittills fr.a. givits inom ramen för Gilead-studier.

Rekommenderad dos: 200 mg i.v. dag 1, därefter 100 mg/dag i 5-10 dagar.

Biverkningar: vältolererat, illamående förekommer liksom påverkan på levertransaminaser. Har få

interaktioner.

Bedömning: Remdesivir kan övervägas till sjukhusvårdade patienter med syrgasbehov och bör då initieras innan lungfunktionen har blivit så dålig att respiratorbehandling är nödvändig.

Behandlingen kan avslutas efter 5 dagar om patienten förbättras kliniskt.

Annan immunmodulerande behandling inklusive IL6-receptorhämmare och JAK-inhibitorer har använts vid svår covid-19-infektion. En okontrollerad fallserie från Kina där IL6-hämmaren Tocilizumab givits finns publicerad [5] och kliniska randomiserade placebokontrollerade studier pågår.

Bedömning: Innan resultaten från kontrollerade studier har publicerats är det svårt att bedöma om immunmodulerande behandling har effekt vid covid-19 och om så är fallet när i förloppet och till vilka patienter det kan vara aktuellt. Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas inte.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma, passiv överföring av immunglobuliner mot coronavirus, har hypotetisk effekt för att neutralisera virus. Mindre fall-serier utan kontrollgrupp har presenterats [6, 7] och flera kontrollerade studier pågår. Nyligen publicerades en studie från Wuhan i Kina där 103 patienter randomiserades till behandling med konvalescentplasma (n=52) eller endast 'standard of care' (n=51). Ingen statistisk signifikant skillnad avseende klinisk förbättring eller mortalitet efter 28 dagar kunde påvisas. I en subgruppsanalys, där endast patienter med syrgasbehov men utan behov av respiratorbehandling och IVA-vård ingick, observerades däremot att en signifikant större andel av patienterna som fått konvalescentplasma förbättrades kliniskt inom 28 dagar (91% vs 68%, $p=0.03$) [8]. Flera andra kontrollerade studier pågår.

Bedömning: Användning utanför kliniska prövningar rekommenderas för närvarande inte men kan eventuellt övervägas i speciella situationer med försämring och kvarstående höga virustal.

Klorokinfosfat och hydroxiklorokin (Plaquenil). Det finns ingen indikation för klorokin som behandling av eller profylax vid covid-19.

Dokumentinformation

Medicinskt sakkunnig

Magnus Gisslén, Professor, överläkare, Infektion SU/Östra

Referenser

1. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. *mBio* 2018 Mar 6;9(2). pii: e00221-18
3. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020 Jan 10;11(1):222

4. Beigel J H, Tomashek K M, Dodd L E, Mehta A K, Zingman B S, Kalil A C, Hohmann E, Chu H Y, Luetkemeyer A, Kline S, Lopez de Castilla D, Finberg R W *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, May 22, 2020.
5. Xu Xiaoling, Han Mingfeng, Li Tiantian, Sun Wei, Wang Dongsheng, Fu Binqing, Zhou Yonggang, Zheng Xiaohu, Yang Yun, Li Xiuyong, Zhang Xiaohua, Pan, Aijun, Wei Haiming. (2020). Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. [ChinaXiv:202003.00026]
6. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582-1589.
7. Duan et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS*. 2020;117(17):9490-9496.
8. Li et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19. *JAMA*. Published online June 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.10044.