

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 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]. Remdesivir (Veklury) beviljades villkorat godkännande den 3 juli 2020 för behandling av covid-19. I den pivotala studien ACTT-1 randomiserades totalt 1 063 patienter 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].

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 bör övervägas till patienter med hypoxi och behov av syrgasbehandling, under förutsättning att det finns tecken på pågående virusreplikation. Ansvarig överläkare/bakjour fattar beslut om remdesivir ska ges till patienten. Behandlingen bör initieras så tidigt som möjligt.

Indikationer (Obs! att detta är riktmärken och att individuell bedömning bör göras. Gäller immunfriska patienter, andra överväganden kan vara aktuella vid immunsuppression).

- Sjukdomsduration ≤ 7 dagar
- Tecken på pågående virusreplikation (positiv PCR i luftvägar med Ct-värde $<25-28$)
- Ökande/betydande syrgasbehov (≥ 4 liter)
- Ej till patienter i respirator och oftast inte till patienter med Optiflow
- Beakta kontraindikationer, ej vid eGFR <30 ml/min eller ALAT >5 ggr övre normalgränsen

Annan immunmodulerande behandling inklusive IL6-receptorhämmare och JAK-inhibitorer har använts vid svår covid-19-infektion. Ett flertal okontrollerade retrospektiva fallstudier har publicerats och flera av dessa har indikerat god effekt av IL6-hämmare. I en nyligen publicerad RCT fanns ingen skillnad mellan IL6-hämmaren tocilizumab och placebo avseende primärt effektmått [5]. I en annan ännu icke publicerad studie (EMPACTA) minskade tocilizumab sannolikheten för respiratorbehov men inte mortalitet [6] medan två ytterligare randomiserade placebokontrollerade studier har avbrutits i förtid då primärt effektmått inte kunde uppnås [7, 8].

Bedömning: 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 [9, 10] 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%, $p=0.03$) [11]. 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 – Final Report. *The New England Journal of Medicine*, Oct 8, 2020
5. Hermine *et al.* Treatment of Tocilizumab vs Usual Care in adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia. *JAMA Intern Med.* Published online October 20, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6820
6. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm>
7. Bryant Furlow. COVACTA trial raises questions about tocilizumab’s benefit in COVID-19. *The Lancet Rheumatology.* Published online September 9, 2020. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30313-1](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30313-1)
8. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2020/2020-09-01-07-00-00>
9. Shen *et al.* Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA.* 2020;323(16):1582-1589
10. Duan *et al.* Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *PNAS.* 2020;117(17):9490-9496
11. 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