

Farmakologisk behandling av patienter med lunginflammation i samband med COVID-19

Pandemin med COVID-19 är troligen den största utmaningen global och svensk sjukvård har ställts inför i modern tid. Behandlingsarsenalen är tyvärr begränsad och för insjuknade är enbart stödjande behandling möjlig. Någon specifik behandling mot COVID-19 infektion med övertygande vetenskapligt stöd har hittills inte presenterats. Kunskapsutvecklingen på behandlingsområdet är mycket snabb och dagligen presenteras resultat från nya studier. Förhoppningen är därför att läkemedelsbehandling för att förebygga eller behandla COVID-19 kommer att kunna erbjudas i framtiden.

Klorokinofosfat och hydroxiklorokin (Plaquenil®)

Preparaten används som profylax vid malaria respektive som anti-inflammatoriskt medel vid vissa reumatiska sjukdomar. Klorokinofosfat och hydroxiklorokin har visats ha antiviral effekt mot en rad RNA-virus, inklusive SARS-CoV-2 in vitro. Efter initiala studier användes båda preparaten för behandling av COVID-19 i Sverige, men användningen upphörde när Läkemedelsverket och EMA (2020-04-02) avrådde från generell användning av dessa preparat. Två stora randomiserade studier hos sjukhusvårdade patienter¹ samt en studie där patienter med lindrig-måttlig COVID-19² ingick har inte kunnat påvisa mortalitetsvinst eller klinisk förbättring. Likaså hydroxiklorokin som postexposure profylax hos asymptomatiska människor exponerat till COVID-19 har inte kunnat påvisa en protektiv effekt³. Baserade på dessa data samt interimresultat från WHO:s SOLIDARITY studie, har hydroxiklorokin/klorokin armen avbrutits i den studien.

Med tanke på biverkningsprofilen hos hydroxiklorokin och klorokin och avsaknad av evidens för behandlingsvinst rekommenderas dessa medel inte för behandling av patienter med COVID 19.

REFERENSER

1. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. NEJM 2020 Published online October 8, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
2. Calvacanti AB et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. NEJM. Published online July 23, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2019014
3. Boulware DR et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. NEJM. Published online June 3, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2016638

Antiviral behandling

Lopinavir/ritonavir är ett antiviralt kombinationspreparat som används för att behandla HIV-infektion. Det har effekt på MERS-CoV såväl in vitro som i djurmodeller. En randomiserad kontrollerad studie från Kina på COVID-19 patienter kunde varken påvisa effekter på mortalitet eller klinisk förbättring, men en minskad vårdtid på

intensivvårdsavdelning och på sjukhus¹. *Surviving Sepsis Campaign COVID-19 Guidelines* menar att bevisen är otillräckliga och gör därför en svag rekommendation emot användning av lopinavir/ritonavir till kritiskt sjuka vuxna med COVID-19. Flertalet randomiserade studier pågår, bland annat initierade av WHO. En nyligen publicerad studie av RECOVERY gruppen har inte kunnat påvisa en minskning i 28-dagars mortalitet, progression till mekanisk ventilation eller sjukhusdagar hos sjukhusvårdade patienter med COVID-19². I en annan randomiserad studie, visades att kombinationen av lopinavir-ritonavir, interferon beta-1b och ribavirin minskade tid till en negativ SARS-COV-2 RT-PCR test, minskade inflammationssvaret i form av lägre cytokinsvar och förkortade tid till en klinisk förbättring hos sjukhusvårdade patienter tidigt (<7 dagar från symtomdebut) i sjukdomsförloppet³. Det finns inga studier riktade mot patienter med svår sjukdom. På grund av avsaknad av effekt i interimresultat från WHO:s SOLIDARITY studie har lopinavir-ritonavir armen avbrutits i den studien. Det finns i nuläget ingen evidens talande för behandling med denna läkemedel hos kritisk sjuka patienter.

REFERENSER

1. Cao B et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *New Eng J Med* 2020; Mar. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
2. The RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. Published online October 5, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
3. Hung IF-N et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*. Published Online May 8, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)

Remdesivir

I dagsläget saknas det evidens för att remdesivir har klinisk effekt vid behandling av patienter inom intensivvården. Det finns för närvarande två randomiserade behandlingsstudier som inkluderat antal patienter som tillåter adekvat statistik analys. ACCT-1 studien inkluderande 1062 patienter randomiserade till remdesivir eller placebo¹ samt WHO:s studie SOLIDARITY² med över 6000 patienter i (denna studie är i nuläget ej peer review granskad och endast publicerad som preprint 15 oktober). ACCT-1 visade minskad mortalitet för patienter med syrgasbehov utan behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation. Effekten var störst vid behandling inom 6 dagar från symtomdebut. Studien såg ingen effekt för patienter med behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation.

I SOLIDARITY sågs ingen signifikant behandlingseffekt i någon patientgrupp avseende mortalitet, behov av mekanisk ventilation eller sjukhusdagar. Inklusion av patienter från SOLIDARITY i en metaanalys² bekräftade den avsakande effekten av Remdesivir, och behandlingen med Remdesivir rekommenderas inte i den nyligen publicerad BMJ Rapid Guidelines³.

Sammanfattningsvis har man således inte sett någon minskad mortalitet vid behandling med remdesivir i samtliga patientgrupper.

Tillgången till remdesivir är i nuläget begränsat och baserat på ovan redovisade data rekommenderas därför följande:

1. Remdesivir ska ej påbörjas hos patienter på IVA och används endast undantagsvis (se punkt 3)
2. Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1 i 5 (-10) dagar.
3. För immunosupprimerade finns inte vetenskapligt underlag för definierad behandlingstid och får bestämmas individuellt.

Observera att erfarenheten av remdesivirbehandling är fortfarande begränsad hos kritisk sjuka patienter och njurbiverkan dominerade i initiala prövningarna men i ACCT-1 studien sågs ingen ökad frekvens jämfört med placebo. Enligt uppgift föreligger få kända interaktioner.

REFERENSER

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med 2020.
2. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. New Engl J Med. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
3. Rochweg B et al. BMJ Rapid Recommendations. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. BMJ 2020;370:m3379 | doi: 10.1136/bmj.m3379

Immunmodulerande läkemedel

Interleukin-antagonister

I litteraturen har patofysiologin vid Covid-19 ansetts innefatta en omfattande cytokinfrisättning vilket är bakgrunden till att denna behandlingsform diskuterats. Sannolikt är detta en viktig del i patofysiologin bakom kritisk Covid-19 sjukdom. Jämförande studier har dock påvisat högre cytokin nivåer vid både sepsis och icke Covid-19-relaterad ARDS^{1,2}.

För närvarande finns resultat från nio randomiserade kliniska prövningar av IL-6 antagonisten tocilizumab publicerade³⁻¹¹. Man kunde inte påvisa någon mortalitetsvinst med IL-6 receptorantagonist i sex av dessa men givet mortaliteten i standard of care (SOC) gruppen var de underdimensionerade för att kunna påvisa en sådan skillnad. I den öppna randomiserade REMAP-CAP-studien³ inkluderades patienter med respiratorisk (eller kardiovaskulär) organsvikt inom 24 timmar efter påbörjad IVA-vård med andningshjälp (höglödessyrgas 29%, non-invasiv ventilation 42% eller respiratorbehandling 29%). Både tocilizumab (IL-6 antagonist, n=353) och sarilumab (IL-1 antagonist, n=48) uppnådde primärt effektmått (kombinerat lägre mortalitet och behov organstödande behandling till dag 21) jämfört med kontroller (n=402). Mortaliteten var signifikant lägre för IL-antagonistgrupperna: 28% för tocilizumab, 22% för sarilumab och 36% för kontroller. Majoriteten (93%) av patienterna behandlades också med kortikosteroider. I den nyligen publicerade brittiska RECOVERY-studien¹¹ inkluderades totalt 4 116 vuxna patienter med syrgasbehov (14% respirator, 41% höglödessyrgas eller non-invasiv ventilation och 45% enbart syrgas) samt CRP >75 mg/l varav hälften randomiserades till tillägg av tocilizumab till annan behandling. Primär endpoint var 28-dagarsmortalitet och denna var signifikant lägre i tocilizumab-armen (29.5% vs 33.1%, RR 0.86 CI95% 0.77-0.96). Motsvarande lägre mortalitet i tocilizumab-armen noterades hos de 82% som samtidigt behandlades med kortikosteroider. I den öppna COVINTOC-studien

randomiserades måttligt-svårt sjuka patienter till behandlingsarm med tocilizumab + SOC (n=91) eller SOC (n=89). Samtidig behandling med kortikosteroider gavs till 91%. Man fann ingen övergripande mortalitetsskillnad mellan armarna efter 28 dagar, men hos de svårast sjuka patienterna sågs en signifikant minskad dödlighet av tocilizumab behandlade (8/50; 16% vs 14/41; 34.1%, $p=0.04$)¹⁰.

IL6-antagonistbehandling har generellt inte medfört någon större risk för allvarliga biverkningar i någon av studierna. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-antagonism och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

Bedömning/rekommendation: Tocilizumab skall i nuläget inte anses utgöra standardbehandling för intensivvårdskrävande covid 19 patienter.

Tocilizumab har visats ge en begränsad minskning av mortalitet och behov av organstödande behandling men evidensen är fortfarande svag och stödjer i nuläget endast användning till patienter i tidig sjukdomsfas. Då biverkningarna förefaller ringa på basen av nuvarande publicerade resultat kan behandling med tocilizumab dock övervägas i enstaka fall till intensivvårdskrävande och kortisonbehandlade covid-19 patienter efter nära samråd med infektionsläkare.

Dosering: till patienter ≥ 18 år, engångsdos tocilizumab (RoActrema®) iv.

>90kg 800 mg

>65-90 kg 600 mg

40-65 kg 400 mg

<40 kg 8 mg/kg

REFERENSER

1. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).
2. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.17052.
3. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.
4. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
5. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.

6. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
7. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
8. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
9. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2021;372:n84. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.n84.
10. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3.
11. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.

Januskinas hämmare (JAK hämmare) Januskinas hämmare inhiberar den intracellulära signaleringen av cytokiner. I en nyligen publicerad randomiserad studie (ACCT2)¹ visade kombinationen remdesivir och JAK hämmaren, baricitinib, ökad överlevnad jämfört med remdesivir och placebo. Ingen av behandlingsarmarna inkluderade steroider (annat än på icke-Covid-19 indikation). Den mest påtagliga effekten sågs inom gruppen covid-19 patienter med högflödes- eller NIV behandling. Ingen effekt sågs för patienter som behandlades med invasiv ventilation eller ECMO. Kombinationen steroider och baricitinib är inte studerad.

Då steroidbehandling får anses etablerat vid Covid-19 kan i avvaktan på eventuella resultat av kombinationsstudier inte någon rekommendation om baricitinib vid Covid-19 göras².

REFERENSER

1. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
2. Infektionsläkarföreningen S. Nationellt vårdprogram (förslag) för misstänkt och bekräftat COVID-19. Version 2.0, januari 2021. <https://infektionnet/nationellt-varldprogram-covid19> 2021.

Steroider

Steroidbehandlingens roll vid COVID-19 diskuteras pga. sjukdomens uttalade inflammation. Vidare föreligger uppgifter om lungfibros hos konvalescenspatienter med genomgången COVID-19 vilket skulle tala för gynsam effekt av steroidbehandling men erfarenheterna vid

sedvanlig ARDS är blandade^{1,2}. En randomiserad studie från 2020 visar ökad överlevnad efter tidigt insatt steroidbehandling³ vid moderat till svår ARDS av olika genes. Steroider har kopplats till fördröjd virusnegativitet vid SARS⁴ vilket inte kunnat bekräftas vid Covid-19⁵. Flera studier har visat försämrat utfall av steroider vid influensa-associerad ARDS^{6,7}, ett tillstånd ofta förenat med sekundärinfektioner. I nuläget har några studier avseende steroidbehandling vid Covid-19 publicerats. I RECOVERY studien⁸ från Storbritannien, sågs ökad överlevnad för patienter med syrgasbehandling och patienter med mekanisk ventilation efter behandling med dexamethason 6 mg per dygn i 10 dagar jämfört med placebo. För patienter utan syrgas sågs inga positiva effekter av dexamethasonbehandling. En metaanalys⁹ publicerad i september 2020 ger också stöd för steroidbehandling hos kritisk sjuka patienter vid Covid-19. Metaanalysen som omfattade olika typer av systemisk steroidbehandling (metylprednisolon, hydrokortison och dexamethason) kunde dock inte skilja effekten av olika läkemedel och doser.

Baserat på RECOVERY-steroid studien, rekommenderar SFAI att COVID-19 patienter med behov av andningsstöd på IVA behandlas med steroider enligt nedan, med tät uppföljning och dokumentation av möjliga bieffekter såsom sekundära infektioner, hyperglukemi, hypernatremi:

Dos: Dexamethason 6 mg /d, alternativt Betametason 6-8 mg /d i totalt 10 dagar

Steroider ges i övrigt på sedvanliga indikationer såsom t.ex vid refraktär septisk vasoplegi.

REFERENSER

1. Ranzani OT, Ferrer M, Esperatti M, et al. Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit–acquired pneumonia*. *Critical Care Medicine* 2012;40:2552-61 10.1097/CCM.0b013e318259203d.
2. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008;34:61-9.
3. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2020;8:267-76.
4. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology* 2004;31:304-9.
5. Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect* 2020.
6. Tsai M-J, Yang K-Y, Chan M-C, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care* 2020;10:26.
7. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:46.
8. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.

9. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. Jama 2020.

Sammanfattning

Vi har ofullständig kunskap om COVID-19 infektion och dess behandling varför dessa rekommendationer kan komma att ändras i takt med att ny information kommer. Vi rekommenderar tät uppföljning samt noggrann dokumentation av möjliga biverkningar, samt deltagande i kontrollerade studier.

Expertgruppen för SFAI/SIS

Lars I. Eriksson, professor, enhetschef, överläkare
Sammankallande expertgruppen för SFAI/SIS
Funktion Perioperativ Medicin och Intensivvård
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Sektionen för Anestesiologi och Intensivvård
Institutionen för Fysiologi och Farmakologi
Karolinska Institutet

Anders Oldner, professor, överläkare
Funktion Perioperativ Medicin och Intensivvård
Karolinska Universitetssjukhuset
Institutionen för Fysiologi och Farmakologi
Karolinska Institutet

Michelle Chew, professor, överläkare
Anestesiologi och Intensivvård
Universitetssjukhuset Linköping
Institution för biomedicinska och kliniska vetenskaper
Linköpings Universitet

Sten Rubertsson, professor, överläkare
Anestesiologi & Intensivvård
Akademiska Sjukhuset, AnOpIVA
Inst. För Kirurgiska Vetenskaper/Anestesiologi & Intensivvård
Uppsala Universitet

Miklos Lipcsey, professor, överläkare
Anestesiologi & Intensivvård
Akademiska Sjukhuset, AnOpIVA
Inst. För Kirurgiska Vetenskaper/Anestesiologi & Intensivvård
Uppsala Universitet

Mikael Bodelsson, professor, överläkare
Verksamhetsområde Intensiv- och perioperativ vård
Skånes Universitetssjukhus
Institutionen för kliniska vetenskaper Lund
Anestesiologi och intensivvård
Lunds Universitet

Hans Hjelmqvist professor, överläkare
Anestesi och Intensivvård
Örebro Universitetssjukhus
Institutionen för Medicinsk Vetenskap
Örebro Universitet

Michael Haney, professor, överläkare
Anestesiologi och intensivvård
Norrlands Universitetssjukhus
Inst. för Kirurgisk och perioperativ vetenskap/Anestesiologi och intensivvård
Umeå Universitet

Sven-Erik Ricksten, Senior professor
Avd. för anestesiologi och intensivvård Sahlgrenska Universitetssjukhuset
Institutionen för kliniska vetenskaper
Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Jonas Åkeson

Verksamhetsområde Intensiv- och perioperativ vård
Skånes Universitetssjukhus Malmö
Institutionen för kliniska vetenskaper Malmö, Anestesiologi och Intensivvård
Lunds Universitet