

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald Öhman, Johan Mårtensson, Johan Petersson, Eddie Weitzberg	Giltigt för:	Antal sidor: 3 Dok-ID:
Godkänt av: Björn Persson/Karolinska/SLL	Kategori: Stödjande dokument	Utgåva 1 / 2020-03-23 Giltigt tom 2022-03-23

Farmakologisk behandling av Covid-19 på IVA 1.0, 22 mars 2020

Nedanstående riktlinjer för farmakologisk behandling gäller som tillägg till de riktlinjer som avser intubation samt respirationsvård av Covid-19 patienter inom intensivvård.

För alla Covid-19 patienter på IVA bör nedanstående övervägas så vida det inte gjorts innan överflyttning till intensivvårdsavdelning (IVA). Förändringar i eller tillägg av antiviral behandling skall göras i nära samråd med infektionskonsult.

Klorokinfosfat

Används som profylax vid malaria och som anti-inflammatoriskt preparat vid vissa reumatiska sjukdomar. Preparatet ingår i flera behandlingsprotokoll för Covid-19 runt om i världen. *In vitro* studier har visat effekt mot Covid-19. Drogen anses minska upptaget av virus till cellerna via interaktion med ACE₂ receptorer samt endosom acidifiering vilket minskar virus transporten¹. Tidiga rapporter anger att preparatet kan påskynda virusnegativitet, förbättra lungfunktion samt förkorta sjukdomsförlopp^{2,3}.

Dos: Tablett 250 mg, laddningsdos 1000 mg följt av 500 mg x 2 i 5 dagar. Reduceras vid njursvikt. Om eGFR(Krea) 10-50 ml/min ges halva dosen, om eGFR(Krea) < 10 ml/min en fjärdedels dos.

Alternativt kan tablett hydroxiklorikin (Plaquenil®) ges. Hydroxiklorokin har visat bättre antiviral effekt *in vitro* än klorokin¹ varför detta kan vara ett bra alternativ⁴.

Dos: laddnings dos 400mg x 2 sedan 200 mg x 2 i 5 dagar

Biverkningar: kan ge QT förlängning och då interagera men andra substanser som ger QT förlängning. Hypoglykemi. Nausea.

Remdesivir

Läkemedlet, som förekommer i flera protokoll i världen, har ett brett spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive SARS och MERS. Remdesivir utvecklades mot ebolavirus av Gilead Sciences men visade sig vara väsentligen ineffektivt hos ebola-infekterade personer. Flera studier pågår avseende Covid-19.

Remdesivir är ett licenspreparat som har kunnat ges på "compassionate use" indikation, i nuläget (21 mars) är denna indikation stoppad i EU och European Medicines Agency (EMA) utreder tillsammans med företaget Gilead om denna drog kan skall kunna ges via ett enklare förförande. Hemsidan (<https://rdvcu.gilead.com/>) uppdateras regelbundet. Remdesivir kan komma att ges inom ramen för studier till patienter på Karolinska Universitetssjukhuset.

De kriterier som gällt för compassionate use listas nedan. Det dock oklart om detta kommer att gälla framledes.

Inklusionskriterier (alla tre uppföljda):

- Inlagd sjukhus
- Konfirmerad Covid-19 infektion SARS-CoV-2 by PCR
- Invasiv ventilation

Exklusionskriterier:

- Multipel organsvikt (ej närmare specificerat)
- Vasopressorbehandling (kan enligt uppgift fungera om vasopressor ges för att motverka sederingshypotension vilket då skall anges)
- ALAT > 5 ggr över normalgränsen
- Kreatininclearance < 30 ml/min eller CRRT

Remdesivir får inte användas tillsammans med annat experimentellt läkemedel

Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1, totalt 10 dagar

Biverkningar: Nausea, leverpåverkan. Observera att erfarenheten är begränsad och att man bör vara uppmärksam på biverkningar. Enligt uppgift föreligger få kända interaktioner.

Immunomodulerande behandling

Diskussioner har förts om anti-cytokinbehandling vid Covid-19. I dagsläget finns endast en mindre (21 pat) okontrollerad studie ifrån Kina där man gav IL-6 antagonist (Tocilizumab)⁵. Flera studier pågår. Tidigare metaanalyser av Tocilizumab givet på reumatologisk indikation har visat ökad risk för infektiösa lungbiverkningar⁶. I enlighet med internationella riktlinjer för intensivvård av Covid-19 patient kan i dagsläget inte någon rekommendation göras⁴.

Patienter kan ha fått sådan behandling innan de kommer till IVA. Huruvida sådan behandling skall ges på IVA får *noggrant diskuteras i utvalda enskilda fall då denna drog är immunosupprimerande*. Nya data om Tocilizumab och Covid-19 torde komma fram inom en snar framtid.

Antibiotika

Antibiotika ges på sedvanliga indikationer. Covid-19 ger ofta CRP stegring men sällan PCT förhöjning varför PCT kan underlätta bedömningen av sekundärinfektioner.

Statiner

Statiner anses ha en antiinflammatorisk effekt och bör inte seponeras vid Covid-19. Amerikanska protokoll föreslår att man kan överväga insättning av statiner om kontraindikation ej föreligger⁷. I två randomiserade studier där statin jämfördes med placebo vid ARDS respektive VAP sågs ingen signifikant effekt på utfall^{8,9}. I nuläget kan statinbehandling inte rekommenderas generellt vid Covid-19.

ACE hämmare/ARB

Det har spekulerats i om ACE hämning kan underlätta virusets inträde i cellen vid induktion av ACE₂ receptorer. För närvarande rekommenderas inte utsättning av ACEI/ARB preparat vid Covid-19¹⁰. Inom intensivvården torde denna fråga var mindre viktig då de flesta patienter har sin ACEI/ARB behandling seponerad ändå pga. cirkulatorisk påverkan

Steroider

Steroidbehandlingens roll vid Covid-19 diskuteras och användningen varierar i olika protokoll. Steroider har visat fördröjd virusnegativitet vid SARS¹¹ samt försämrat utfall vid influensa-associerad ARDS¹². I normalfallet rekommenderas inte steroider på ren Covid-19 indikation men kan övervägas i enskilda fall. Steroider ges i övrigt på sedvanliga indikationer såsom t.ex hydrokortison vid refraktär septisk vasoplegi.

NSAID

Det finns hypoteser om att NSAID kan vara ogynnsamt vid Covid-19. På IVA används normalt NSAID i mycket liten omfattning pga. potentiella bieffekter och bör således inte heller ges till Covid-19 patienter.

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman, Johan Mårtensson, Johan Petersson, Eddie Weitzberg

Referenser

1. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis 2020.
2. Colson P, Rolain J-M, Lagier J-C, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. International Journal of Antimicrobial Agents 2020;105932.
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends 2020;14:72-3.
4. Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020; Accepted Proof.
5. Xu X. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020.
6. Geng Z, Yu Y, Hu S, Dong L, Ye C. Tocilizumab and the risk of respiratory adverse events in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Clin Exp Rheumatol 2019;37:318-23.
7. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.
8. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. New England Journal of Medicine 2014;371:1695-703.
9. Papazian L, Roch A, Charles P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. JAMA 2013:-.
10. America Hfso. <https://www.hfso.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. 2020.
11. 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.
12. 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.