

Behandling av COVID-19 infektion

Version 2020-03-14

SARS-CoV-2 är ett nytt virus som är ansvarigt för det globala utbrottet av luftvägssjukdomen COVID-19. Nedanstående information bör läsas i ljuset av att inga randomiserade kontrollerade studier av antiviral behandling av COVID-19 är publicerade (14 mars 2020). Data från kliniska prövningar är ännu inte allmänt tillgängliga. Detta gör att bedömningen av den kliniska effekten av läkemedlen blir osäker. Det är också viktigt att beakta att majoriteten av personer som infekteras med SARS-CoV-2 inte behöver behandling. Händelseutvecklingen är snabb och RAVs målsättning är att kontinuerligt uppdatera nedanstående information.

Sammanfattning av epidemin i Kina, februari 2020

China Center for Disease Control har informerat om de första 72 314 patienterna i Kina, uppdaterat 11 februari 2020, varav 62% var diagnostiserade med polymerase chain reaction (Wu and McGoogan, 2020). Av dessa personer hade 81% mild sjukdom, 14% mer allvarlig sjukdom och 5% ett kritiskt sjukdomstillstånd. Dödligheten var i snitt varit 2,3%, högst bland personer >80 år (14,8%) och lägre bland personer 70-79 år (8,0%). Bland de riktigt kritiskt sjuka patienter har dödligheten hittills varit 49%. Inget dödsfall har påvisats i åldersgruppen 9 år eller yngre. Dödligheten var högre bland personer med preexisterande co-morbiditeter; 10,5% för kardiovaskulär sjukdom, 7,3% för diabetes, 6,3% för kronisk lungsjukdom, 6,0% för högt blodtryck och 5,6% för cancer.

Alla rapporter både från Kina och från andra länder anger sålunda att SARS-CoV-2 i de allra flesta fall ger en mild infektion och personerna behöver därmed inte behandling utöver symtomlindring med exempelvis febernedsättande läkemedel. För patienter med mer allvarligt sjukdomstillstånd kan sjukhusvård, syrgastillförsel, andningsstöd och övervakning av vitalfunktioner vara nödvändigt. Tidigare under den svenska epidemin vistades en del patienter på sjukhus av karantänskäl vilket inte längre är aktuellt i de flesta fall då epidemihanteringen har kommit in i en ny fas. Denna översikt tar inte upp denna aspekt, inte heller den intensiva vaccin-utvecklingen som för närvarande pågår.

Hur är läget idag med utvecklingen av COVID-19 läkemedel?

Inget antiviralt läkemedel har ännu godkänts utanför Kina för att behandla COVID-19 infektion hos människor (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020). Det finns dock ett stort antal antiviraler som visat effekt på ett flertal coronavirus inklusive SARS-CoV-2 *in vitro* och som givits till människa p.g.a andra sjukdomar och infektionstillstånd (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020). Dessutom finns nya antivirala läkemedel under utvärdering *in vitro*. Och även *in vivo* i djurmodeller. Klinisk behandlingsforskning för COVID-19 inleddes i januari 2020 i ff.a Kina men även i exempelvis USA och ett flertal antivirala läkemedel är redan i kliniska prövningar (Hongzhou, 2020). Även om det kan ta år att utveckla helt nya antivirala läkemedel för behandling av COVID-19, så är ett antal av de läkemedel som för närvarande testas redan godkända för andra indikationer eller i klinisk prövning (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020).

Utmaningar vid behandling av COVID-19

Nästan alla som infekteras med SARS-CoV-2 saknar behov av sjukvård eller antiviral behandling då de inte är allvarligt sjuka. Ett mindre antal personer, särskilt de med andra komplicerande sjukdomar såsom exempelvis kronisk lungsjukdom eller hjärt-kärlsjukdom, samt även hypertoni och diabetes kan dock bli svårt sjuka med viss risk för död, liksom vid exempelvis influensa-infektion. Hos dessa personer är symtomatisk och stödjande behandling central.

Ett problem vid akut SARS-CoV-2 infektion är att antiviral behandling sannolikt måste sättas in mycket tidigt i infektionsförloppet för att ha avsedd effekt, liksom vid influensa och andra akuta virusinfektioner. Symtombilden vid svår COVID-19 orsakas sannolikt till stor del av det naturliga ("innate") immunförsvarets reaktion på viruset vilket inte är påverkbart med antiviral behandling. Inga specifika immunologiska behandlingsstrategier har ännu rapporterats från kliniska studier (Stebbing J, 2020).

En intressant och potentiellt viktig aspekt är huruvida antiviral behandling vid COVID-19 kan minska eller kanske till och med eliminera smittsamheten, i analogi med hur framgångsrik hiv behandling eliminerar smittsamhet vid hiv. Pågående studier i Kina och annorstädes kommer sannolikt utvärdera effekten på smittsamhet. Ytterligare en viktig aspekt av antiviral behandling är möjligheten att genom profylaktisk behandling till exponerade (t.ex. på sjukhus eller inom samma hushåll) undvika smittoöverföring.

Godkända läkemedel i Kina

Nittio kliniska studier av COVID-19 är registrerade, 14 februari 2020, i the Chinese Clinical Trial Register (Zhang, 2020). Enligt uppgift från Kina har hittills två läkemedel godkänts av kinesiska myndigheter för behandling av COVID-19. Farmakologi-gruppen vid University of Liverpool har lagt ut en hemsida om drug-drug interactions med de läkemedel som potentiellt används vid COVID-19, <http://www.covid19-druginteractions.org/>.

1. Remdesivir (GS-5734)

Ett ännu inte registrerat läkemedel är **remdesivir** (RDV). Läkemedlet har ett brett spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive SARS-CoV och Middle East Respiratory Syndrome (MERS-CoV) (Agostini, 2020; Gordon, 2020). RDV är en nukleotid-analoginhibitor av RNA-beroende RNA-polymeraser och ges intravenöst. Trifosfatformen av hämmaren (RDV-TP) konkurrerar med dess naturliga motsvarighet ATP. Den troliga verkningsmekanismen är fördröjd RNA-kedjeavslutning. Hämmaren skyddas också från excision genom den virala 3'-5'-exonukleasaktiviteten. Denna dubbla verkningsmekanism kan förklara den höga antivirala potensen av RDV mot RNA-virus (Agostini, 2020; Gordon, 2020).

RDV har testats på coronaviruset MERS i en musmodell och visade sig ha signifikant bättre effekt än lopinavir/r + interferon beta (Shean, 2020). Den har även visat sig vara effektivt mot SARS-CoV i en musmodell. Profylaktisk RDV-behandling som gavs 24 timmar förhindrade fullständigt MERS-CoV-inducerad klinisk sjukdom hos rhesus makaker. RDV inhiberade starkt MERS-CoV-replikationen i andningsvävnaderna och förhindrade lungskador. Terapeutisk RDV-behandling som initierades 12 timmar efter inokulation av MERS-CoV gav också en klar klinisk fördel med en minskning av kliniska symtom, minskad virusreplikation i lungorna och minskade lungskador hos aporna.

RDV utvecklades mot ebolavirus av Gilead Sciences men visade sig vara väsentligen ineffektivt hos ebola-infekterade personer. Fem randomiserade kontrollerade studier pågår eller planeras i närtid. Två studier i Kina, båda dubbelblinda och placebokontrollerade med 10 dagars behandlingstid. Den ena studien inkluderar 453 patienter med "severe disease" i ratio 2:1 mellan

aktiv terapi och kontroll, medan den andra inkluderar 308 patienter med ”mild-moderate disease” i ratio 1:1. Primärt effektmått är tid till klinisk förbättring.

En NIAID-sponsrad dubbelblind, placebo-kontrollerad studie med 394 patienter jämför RDV mot placebo i 10 dagar med kliniskt status dag 15 som primärt effektmått. Två globala open-label-studier kommer inom kort initieras där studie den ena inkluderar 400 patienter med ”severe disease” och jämför 10 mot 5 dagars behandling. Primärt effektmått är normalisering av feber och syremättnad vid dag 14. Den andra studien inkluderar personer med ”moderate disease” i tre armar: 10 dagar RDV, 5 dagars RDV och placebo. Primärt effektmått är utskrivning från sjukhuset dag 14. Studier planeras att initieras även i Sverige under våren 2020.

I Sverige finns det fn möjlighet att ansöka till Gilead Sciences om ”compassionate use” för varje enskild patient (<https://rdvcu.gilead.com/>). Läkemiddelsverket har utfärdat en beredskapslicens vilket innebär att enskilt tillstånd inte behöver sökas (se <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/beredskapslicens-beviljad-med-anledning-av-covid-19>). Inklusionskriterierna för att använda RDV enligt ”compassionate use” protokoll är; 1) hospitalisering 2) PCR-konfirmerad SARS-CoV-2 3) behov av mekanisk ventilation. Exklusionskriterier är: 1) tecken på multiorgansvikt 2) behov av vasopressorer för att behålla blodtrycket; 3) ALAT > 5 X ULN; 4) Kreatininclearance <30ml/min eller dialysbehov (inkl. CVVH); 5) RDV får inte användas tillsammans med annat experimentellt läkemedel.

2. Klorokinfosfat

Klorokinfosfat används som profylax och även vid behandling av malaria samt är även effektivt som anti-inflammatoriskt läkemedel vid reumatoid artrit och lupus erythematosus. Läkemedlet anges ha visat effekt *in vitro* i låga micromolar koncentrationer mot SARS-CoV (Gao, 2020). Mekanismen anges vara en ökning av endosomalt pH varvid virus/cell fusionen påverkas samt också genom att interferera med glykosyleringen av de cellulära receptorerna för SARS-CoV. Klorokinfosfat har därmed en potential för bredspektrum antiviral effekt.

Klorokinfosfat anges också ha effekt på symtom vid SARS-CoV-2 orsakad sjukdom både i studier från Kina och Korea, även om dessa data ännu inte är publicerade på engelska. Femton studier har utförts med behandling av SARS-CoV-2-associerad lunginflammation på mer än 10 sjukhus i Wuhan, Jingzhou, Guangzhou, Peking, Shanghai, Chongqing och Ningbo (Guangdong-provinsen och Hunan-provinsen) (Gao, 2020). Hittills anges det att resultaten från >100 patienter visar att klorokinfosfat är signifikant bättre än kontrollbehandlingen för att motverka lunginflammation, förbättra lungbilsresultaten, påskynda virus-negativitet och förkorta sjukdomsförloppet. Allvarliga biverkningar av klorokinfosfat noterades inte hos patienterna. Dessa data presenterades vid en konferens den 15 februari 2020 i Kina. Läkemedlet rekommenderas av de kinesiska experterna att inkluderas i nästa version av riktlinjerna för förebyggande, diagnos och behandling av lunginflammation orsakad av COVID-19 som kommer att utfärdas av National Health Commission of the People's Republic of China. Den dos som rekommenderas är 500mg två gånger dagligen i 10 dagar för vuxna med kroppsvikt över 50 kg. För de med kroppsvikt under 50 kg rekommenderas 500mg två gånger dagligen under två dagar följt av 500mg en gång dagligen. (Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia, 2020).

3. Lopinavir/r

Rationalen för att pröva **ritonavir-boostrad lopinavir** är dess effekt *in vitro* på coronavirus, och *in vivo* i apmodeller samt att substansen har hävdats ge effekt tillsammans med ribavirin med minskad dödlighetsgrad och mildare sjukdomsförlopp i en öppen klinisk prövning hos patienter i 2003 års SARS-utbrott (Yao, 2020).

Den 26 januari 2020 publicerade National Health Protection Commission of China guidelines för diagnos och behandling av COVID-19. Lopinavir/r rekommenderades i form av 2 tabletter 2 gånger dagligen. På kinesiskt internet finns ett flertal fallrapporter om lyckad lopinavir/r behandling vid COVID-19, men ingen randomiserad kontrollerad studie har hittills (2 mars 2020) publicerats. I ljuset av den höga proteinbindningsgraden av lopinavir och därmed den låga fria aktiva koncentrationen finns det anledning att känna tveksamhet till att lopinavir/r skulle visas vara framgångsrikt vid SARS-CoV-2 infektion och skepsis bör råda tills resultaten från de kliniska prövningarna kan analyseras.

4. Favipiravir

Favipiravir har utvecklats som ett influensaläkemedel. Detta läkemedel fungerar som en kedjeterminator på platsen för inkorporering av det virala RNA (Jordan, 2018). Favipiravir botade alla möss i en influensa-infektionsmodell till skillnad från kontrollsubstanten oseltamivir. Förutom influensa har favipiravir ett brett spektrum av anti-RNA-virusaktiviteter *in vitro* och är effektivt i djurmodeller med RNA-virus (Jordan, 2018). Substansen har använts för behandling av livshotande ebolavirus, Lassa-virus, rabies och allvarlig feber med trombocytopeni syndrom. National Medical Products Administration of China har i februari 2020 godkänt användningen av Favipiravir för SARS-CoV-2 infektioner. Läkemedlet har enligt uppgift i kinesisk media visat effekt vid behandling av sjukdomen med minimala biverkningar i en öppen klinisk prövning med 70 patienter. Den kliniska prövningen genomförs i Shenzhen, Guangdong-provinsen. Denna studie är oss veterligen ännu inte publicerad och även här bör resultaten från den kliniska prövningen inväntas innan en mer detaljerad oberoende analys kan göras.

Andra läkemedel som prövas mot COVID-19

Ett stort antal läkemedel prövas eller planeras att prövas med eller utan tyngre bakomliggande rational (https://www.clinicaltrialsarena.com/analysis/coronavirus-mers-cov-drugs/).

Biocryst Pharma's **Galidesivir** är ett antiviralt medel som testas för coronavirusbehandling. Galidesivir (BCX4430) har visat aktivitet mot ett brett spektrum av patogener inklusive coronavirus (Travis, 2014). Det är en nukleosid-RNA-polymeras-inhibitor som hämmar viral replikation. Läkemedlet har redan visat effekt på virus som Ebola, Zika, Marburg och gula febern viruset. Substansen testas f.n i djurmodeller för att bekämpa flera andra virus, inklusive coronavirus, flavivirus, filovirus, paramyxovirus, togavirus, bunyavirus och arenavirus.

Neutraliserande antikroppar har tidigare visats vara lovande vid MERS (Han, 2018). Företaget Regeneron studerar kombinationen av två **neutraliserande monoklonala antikroppar** mot coronavirusinfektion i en first-in-man klinisk prövning sponsrad av National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA, hos 48 patienter. Båda antikropparna binder till "Spike-protein" på ytan av MERS coronavirus. Den intravenösa administrationen av läkemedlet i en musmodell av MERS infektion resulterade i hög neutralisering av MERS-coronaviruset i cirkulerande blod och med reducerade virusnivåer i lungorna. Ett flertal andra forskningsgrupper, bland annat vid University of Cologne, försöker isolera neutraliserande antikroppar från patienter som utläkt SARS-CoV infektion.

Även HIV läkemedlet **darunavir**/cobicistat testas på människa med COVID-19 infektion i Kina. Rationalen är att den är en HIV-proteashämmare liksom lopinavir/r och möjligtvis kan ha effekt på SARS-CoV proteas enzym.

Umifenovir är ett antiviralt läkemedel mot influensainfektion som används i Ryssland och Kina (Levena, 2009). Även om ryska studier har visat att det är effektivt är det inte

godkänt för användning i Europa och USA. Läkemedlet anges hämma virusinträdet i målceller och stimulera immunsvaret. Studier med umifenovir vid SARS-CoV infektioner pågår i Kina.

Immunologisk intervention

Coronavirussjukdomen kännetecknas av ett kraftigt inflammatoriskt svar. För SARS korrelerar mängden virus inte till hur svåra symtomen är. Substanser som interfererar med "numb-associated kinase (NAK)" familjen har visats minska virus replikationen *in vitro* (Stebbing, 2020). Baricitinib är en NAK-hämmare med särskilt hög affinitet för AAK1 som är en central regulator för clathrin-medierad endocytos. Baricitinib och även fedratinib samt ruxolitinib är potenta och selektiva hämmare av JAK-STAT inflammationsvägen och är godkända för reumatoid artrit och myelofibros. Alla dessa tre läkemedel har en kraftfull antiinflammatorisk aktivitet och dessa JAK - STAT signalinhibitorer kan tänkas vara effektiva mot konsekvenserna av de förhöjda nivåerna av cytokiner (inklusive interferon- γ) som observeras vanligtvis hos personer med SARS-CoV infektion. Baricitinib har en högre affinitet till AAK1 vilket antyder att baricitinib är gruppens bästa, speciellt med tanke på dess orala dosering en gång dagligen och godtagbar biverkningsprofil. Den vanligaste biverkan som rapporterats till European Medicines Agency från över 4214 patient-år i ett antal registreringsstudier är en lätt ökning av övre luftvägsinfektioner. Allvarliga biverkningar var ovanliga. Potentialen för att kombinera baricitinib med andra läkemedel är hög, ex med remdesivir, eftersom det har en minimal interaktion med relevanta CYP-enzym. Kombinationer av baricitinib med direktverkande antiviraler skulle teoretiskt kunna minska smittsamhet, viral replikation och det inflammatoriska svaret.

Tocilizumab (TCZ) är en monoklonal antikropp som hämmar interleukin 6 (IL-6) pathway genom interaktion med receptorn för interleukin 6. Den är godkänd i 116 länder för behandling av reumatoid artrit. Den är också godkänd för behandling av polyarticular juvenile idiopatisk artrit, systemisk juvenile idiopatisk artrit, jättecells artrit och CAR-T cell inducerad cytokine release syndrome. Läkemedlet användes på ett begränsat antal patienter i Kina, 5-14 februari 2020 (Xu, 2020). Xu et al (2020) genomförde en open-label single arm study på 21 patienter. Patienter som var kritiskt sjuka inkluderades. Enligt uppgift från de kinesiska prövarna så iaktogs ett flertal positiva fynd. Febern normaliserades, syrgasbehovet minskades, CT av lungor visade absorption av förändringar hos 19/20 patienter, och laboratorieparametrar förbättrades. Nitton av 20 patienter skrevs ut efter i snitt 13.5 dagar. Xu et al hävdar att inga biverkningar iaktogs.

I "Diagnosis and treatment protocol for novel coronavirus pneumonia" utfärdad 3 mars 2020 av "National Health Commission and State Administration of Traditional Chinese Medicine) anges att TCZ kan användas hos patienter med extensiva lunglesioner och hos svåra fall som också har förhöjda IL-6 nivåer i blodet. Mer än två doser á 400 mg skall aldrig ges enligt de kinesiska behandlingsriktlinjen. Kontraindikation är andra aktiva infektioner. Ytterligare tre prövar-initierade studier anges vara påbörjade i Kina. Doseringen anges vara single dose of TCZ intravenöst (4 - 8 mg/kg, 400 - 800 mg) med en andra dos åtminstone 12 timmar senare, om det av prövaren bedöms kliniskt motiverat. I en studie avses 188 patienter med svår eller kritisk pneumoni rekryteras varav hälften ska få TCZ. En studie är enkel-armed och utvärderar kombinationen TCZ, IVIG och dialys hos 100 patienter. Ytterligare en studie utvärderar standard of care+TCZ+ adamumab (TNF-alfa hämmare) mot standard of care hos 30 patienter med svår/kritisk pneumoni och förhöjd CRP/sänka eller förhöjda TNF-alfa och IL-6 nivåer.

Referenser

1. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. 2020. Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Mbio* 2020 March/April 2018 Volume 9 Issue 2 e00221-18.
2. Anderssen PI, Ianevski A, Lysvand H, et al. 2020. Discovery and development of safe-in-man broad-spectrum antiviral agents. *International Journal of Infectious Diseases* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.018>
3. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Abstract english. 2020. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2020 Feb 20; 43(0);43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0019. [Epub ahead of print]
4. Gao J, Tian Z, Yang X. 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends* 2020; (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01047
5. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. 2020. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent polymerase from Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020, DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.
6. Han HJ, Lieu JW, Yu H, Yu XJ. 2018. Neutralizing Monoclonal Antibodies as Promising Therapeutics against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Viruses* 2018, 10(12), 680; <https://doi.org/10.3390/v10120680>.
7. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
8. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. 2018. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* 2018; 26: doi: 10.1177/2040206618764483
9. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. 2009. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Research*. **81** (2): 132–40. doi:10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
10. Li G, De Clercq E. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
11. Zhang Q, Wang Y, Q Ci, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol* 2020 28 February doi: 10.1002/jmv.25733
12. Shean TP, Sims AC, Leist SR, et al. 2020. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
13. Stebbing J, Phelan A, Grifftin I, et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* February 2020, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
14. Travis K, Warren TK, Wells J, et al. 2014. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. doi:10.1038/nature13027.
15. Wu Z and McGoogan J. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
16. 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]

<http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026v1> [last accessed 10MAR2020]

17. Yao TT, Qian JD, Zhy WG et al. 2020. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus–A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option J Med Virol 2020 Feb 27 doi 10.1002/jmv.25729 (online ahead of print).