

4.0 Farmakologisk behandling av Covid-19 på IVA, 30 april 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 infektionsspecialist.

Hydroxiklorokin/Klorokinfosfat

Dessa preparat har använts vid behandling av Covid-19. Rapporter om biverkningar i kombination med bristande evidens har gjort att Läkeemedelsverket i nuläget (2 april) avråder från generell användning av dessa preparat utanför studier tills mer kunskap om risk/nytta föreligger¹. I PM från ME infektion version 2.0 anges: "Klorokin behandling rekommenderas generellt inte. Om detta ändå ges bör det ske i samråd med infektionsspecialist med särskild uppmärksamhet". I slutet av detta PM finns ett appendix med riktlinjer om dosering och monitorering vid sådan behandling. I nuläget pågår ett flertal studier avseende Hydroxiklorokin/Klorokinfosfat vid Covid-19 således torde mer kunskap om risk/nytta vid behandling komma inom snar framtid.

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 ebolainfektade personer. En första RCT från Kina visar negativa resultat dock sågs en trend till kortare vårdtid vid Covid-19 sjukdom². Flera studier parallella pågår avseende Covid-19.

Remdesivir är ett licenspreparat som har kunnat ges på "compassionate use" indikation, i nuläget är denna indikation stoppad och diskussioner pågår mellan European Medicines Agency och Gilead Sciences (20 mars) om en "expanded access" modell och beslut förväntas inom kort. Studie med Remdesivir pågår i Sverige vid Karolinska Universitetssjukhuset, Östra sjukhuset och Skånes Universitetssjukhus. Gileads hemsida uppdateras regelbundet <https://www.gilead.com/>.

Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1, totalt 5-10 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)³. Flera studier pågår. Tidigare metaanalyser av Tocilizumab givet på reumatologisk indikation har visat ökad risk för infektiösa lungbiverkningar⁴. I enlighet med internationella riktlinjer för intensivvård av Covid-19 patient kan i dagsläget inte någon rekommendation göras⁵.

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*. Behandlingen skall då föregås av en multidisciplinär behandlingskonferens och dokumenteras i journalen enligt beslut av verksamhetschef IVA och Thoraxoperation, PMI. Mer data om Tocilizumab och andra former av immunomodulerande behandling vid Covid-19 torde komma fram inom en snar framtid.

Antibiotika

Antibiotika ges på sedvanliga indikationer. Covid-19 ger ofta CRP stegring men mindre ofta PCT förhöjning varför PCT kan underlätta bedömningen av sekundärinfektioner^{6,7}. I dagsläget finns dock begränsat med data avseende ett sådant samband.

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 föreligger⁸. I två randomiserade studier där statin jämfördes med placebo vid ARDS respektive VAP sågs ingen signifikant effekt på utfall^{9,10}. I nuläget kan statinbehandling inte rekommenderas generellt vid Covid-19. Höga triglycerider ses hos många IVA vårdade Covid-19 patienter. Detta är en del av sjukdomen till vilket även propofolosedering kan bidra, i synnerhet vid användning av svagare lösningar (10 mg/ml) vilket ger ökad tillförsel av fett. Vid höga triglycerider kan statinbehandling övervägas.

ACE hämmare/ARB

Det har spekulerats i om ACE hämning kan underlätta virusets inträde i cellen vid induktion av ACE₂ receptorer via vilka viruset kan ta sig in i cellen. Denna fråga är dock komplex och huruvida sådan induktion föreligger är ifrågasatt. Vidare har en skyddande roll för ARB framförts. Studier planeras där ARB (losartan) ges vid Covid-19¹¹. För närvarande rekommenderas inte utsättning av ACEI/ARB preparat vid Covid-19^{12,13}. Inom intensivvården handlägges patienterna som vanligt i det att ACEI/ARB seponeras vid hypotension men behålles om den kliniska situationen tillåter. Om behov av blodtryckssänkande behandling uppstår hos en IVA-vårdad Covid-19 patient kan tablett Losartan övervägas förutsatt frånvaro av kontraindikationer.

Steroider

Steroidbehandlingens roll vid Covid-19 diskuteras omfattande och användningen varierar i olika protokoll. Covid-19 sjukdomen karaktäriseras av en uttalad inflammation. Vidare föreligger uppgifter om en hög incidens av lungfibros hos konvalescenspatienter vilket skulle tala för steroidanvändning. Erfarenheterna vid sedvanlig ARDS är blandade. En RCT från 2020 visar ökad överlevnad. Steroider har dock kopplats till fördröjd virusnegativitet vid SARS¹⁴ vilket inte kunnat bekräftas vid Covid-19¹⁵. Flera studier har visat försämrat utfall av steroider vid influensa-associerad ARDS^{16,17}, ett tillstånd ofta förenat med sekundär infektioner. Vad gäller Covid-19 finns i dagsläget finns mycket lite publikationer om steroidanvändning. Okontrollerade data från Kina visar en skyddande effekt^{18,19}.

Givet risken för fibrosutveckling och en patofysiologi innefattande påtaglig inflammation kan steroider övervägas för patienter som inte förbättras efter 3-5 dagars intensivvård i frånvaro av hållpunkter för sekundärinfektion. Dosförslag: metylprednisolon 0.5 mg/kg x 2 x V sedan 0.25 mg/kg x 2 x V följt av nedtrappning. Vid tydlig förbättring kan tidigare nedtrappning övervägas.

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. Dessa har ifrågasatts²⁰. På IVA används normalt NSAID i mycket liten omfattning pga. potentiella bieffekter och bör således inte heller ges till Covid-19 patienter.

Trombosprofylax/behandling

Påverkad koagulation är ett vanligt fynd vid Covid-19 och det finns nu en mängd publikationer om påtagligt ökad trombogenicitet^{21,22,23}. Ett vanligt fynd är ökad D-dimer där kraftigt förhöjda nivåer är kopplat till sämre utfall²⁴. De flesta patienter uppvisar relativt höga trombocytantal samt högt fibrinogen. ROTEM-analys kan bidra till att bedöma om patienten är prokoagulativ och de analyser som gjorts på PMI till dags dato visar på hög grad av hyperkoagulativitet. Vidare finns det rapporter om antifosfolipid antikropps bildning vid Covid-19²⁵, något som också observerats på vår egen enhet. I dagsläget är betydelsen av detta oklar. Sannolikt bidrar tromboembolism i stor grad till patofysiologin vid svåra former av Covid-19 vilket gör antikoagulation till en viktig del av behandlingen.

För närvarande saknas evidensbaserat underlag för trombosprofylax till intensivvårdskrävande patienter med COVID-19. Intill dessa att sådan evidens eller ytterligare information finns publicerad rekommenderas följande doser för **trombosprofylax**:

Vikt	
50-90 kg	Fragmin 5000 IE x 2, eller motsvarande
<50 kg	Fragmin 2500 IE x 2, eller motsvarande
>90 kg	Fragmin 7500 IE x 2, eller motsvarande

Doseringen kan behöva justeras med hänsyn till sjukdomsgrad och eventuell blödningsbenägenhet

Vid **känd eller stark misstanke om venös tromboembolism** hos COVID-19-patient ges behandlingsdos:

Heparininfusion med APTT mål 70-90s.
alternativt
Fragmin 100-120 E/kg x 2 eller Innohep 90-100 E/kg x 2

Monitorering av antikoagulation

Vid utveckling av AKI eller andra omständigheter såsom till exempel terapivikt där man vill monitorera effekten av LMWH bör mätning av P-Heparin, LMWH(aFXa) övervägas. Steady state uppnås efter 3-5 doser och därför är det inte meningsfullt att mäta före varje dosering av LMWH. Nedanstående målvärden bör eftersträvas för dalvärden vilket används i första hand. Viktigt att mäta vid njursvikt då risk för ackumulation föreligger. Om man inte når sina målvärden inom ramen för ovanstående doser bör kontakt med koagulationsenheten tas. Detta mot bakgrund av att rapporter om väldigt hög dosering av LMWH har inkommit och i sådant läge bör detta diskuteras med expertis.

Trombosprofylax dalvärde 0.2-0.3 kIE/L
Behandlingsdos dalvärde 0.4-0.6 kIE/L
Kraftig inflammation kan interferera med APTT mätning vilket leder till svårigheter att nå terapeutisk APTT. Om detta misstänks kan heparinbehandling monitoreras med P-Heparin, LMWH(aFXa), målvärde 0.3-0.7 kIE/L

Om antitrombin < 0.6 kIE/L kan antitrombinsubstitution övervägas vid svårigheter att nå önskade målvärden för APTT eller P-Heparin, LMWH(aFXa)

Lågdos ASA har diskuterats då det finns indikationer på att Covid-19 patienter har inslag av mikroembolisering både pulmonellt och extra-pulmonellt ^{26,27} och kan övervägas in enskilda fall.

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

Referenser

1. Klorokin och hydroxiklorokin bör endast användas för behandling av patienter med covid-19 inom kliniska studier. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/klorokin-och-hydroxiklorokin-bor-endast-anvandas-for-behandling-av-patienter-med-covid-19-inom-kliniska-studier>, 2020.
2. Wang. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020.
3. Xu X. Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. 2020.
4. 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.
5. Alhazzani W, al e. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Intensive Care Med 2020;Accepted Proof.
6. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020.
7. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2020;505:190-1.
8. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.
9. 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.
10. 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:-.
11. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.)
12. America Hfso. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. 2020.
13. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic 2020. at <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.)
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.

18. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
19. Wang Y, Jiang W, He Q, et al. Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv* 2020:2020.03.06.20032342.
20. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. 2020.
21. Klok FA, Kruij M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020.
22. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
23. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020.
24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
25. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020;382:e38.
26. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv* 2020:2020.04.19.20054262.
27. Zhang T, Sun LX, Feng RE. [Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E040.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. Gautret, al. e. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2020;In Press 17 March 2020.
32. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00608>.
33. Aronoff G. *Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults*, Fifth Edition. 5th ed 2007.
34. <http://www.covid19-druginteractions.org/>.

APPENDIX

Hydroxiklorokin/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 via ökat endosomalt pH vilket minskar virus transporten²⁸. Tidiga rapporter anger att preparatet kan påskynda virusnegativitet, förbättra lungfunktion samt förkorta sjukdomsförloppet vid Covid-19^{29,30,31}. Sammantaget bör dock påpekas att evidensen för en klinisk effekt av Hydroxiklorokin/Klorokinfosfat vid Covid-19 är mycket begränsad. Flera studier pågår.

Vid användning av Hydroxiklorokin/Klorokinfosfat skall nedanstående beaktas:

Hydroxiklorokin

Hydroxiklorokin (Plaquenil®) har visat bättre antiviral effekt *in vitro* än klorokinfosfat²⁸ varför detta kan vara ett bra alternativ⁵. Hydroxiklorokin har lång halveringstid (ca 40 dagar) och elimineras huvudsakligen via urin och faeces³².

Dos: T Plaquenil 200mg. 400mg x 2 dag 1 sedan 200 mg x 2 i 5 dagar⁸

Reduceras vid njursvikt**:

- eGFR(Krea) 10-50 ml/min ges dag 1: 400 mg + 200 mg, från dag 2 ges 200 mg x 1
- eGFR(Krea) < 10 ml/min innebär särskild försiktighet. Överväg: laddningsdos 400 mg dag 1, 200 mg dag 2 sedan 200 mg varannan dag.
- Vid CRRT ges dag 1: 400 mg + 200 mg, från dag 2 ges 200 mg x 1

Klorokinfosfat

Klorokinfosfat har lång halveringstid som rapporterats uppgå till 7-60 dagar^{32 33} och elimineras huvudsakligen via urinen. Proteinbindningsgrad 45–75%.

Dos: T Klorokinfosfat 250 mg, dag 1: 1000 mg + 500 mg, från dag 2: 500 mg x 2. Totalt 5 dagar.

Reduceras vid njursvikt**:

- eGFR(Krea) 10-50 ml/min ges laddningsdos 1000 mg, därefter halverad dos
- eGFR(Krea) < 10 ml/min innebär särskild försiktighet. Överväg: laddningsdos 1000 mg dag 1, från dag 2 ges 250 mg x 1
- Vid CRRT ges laddningsdos 1000 mg därefter halverad dos

**Kunskapen om dosering av dessa preparat vid njursvikt och CRRT behandling är bristfällig. Ovanstående dosförslag är framtagna i samråd med klinisk farmakologi, KUL. Karolinska Universitetssjukhuset arbetar i nuläget med att sätta upp metoder för helblods samt plasmakoncentrationsbestämning av klorokinfosfat och hydroxiklorokin. Enligt uppgift kan dessa vara igång fr.o.m. vecka 15. Dessa mätningar kommer att ge oss bättre underlag för dosering.

Biverkningar för dessa preparat: kan ge QT förlängning och då interagera med andra substanser³⁴ som ger QT förlängning (se exempel nedan*). Hypoglykemi. Nausea.

Om samtidig indikation för ett viktigt läkemedel med potentiell interaktion avseende QTc förlängning föreligger, bör en individuell risk-nytta bedömning göras.

**Exempel på IVA-relaterade läkemedel som kan förlänga QTc:*

Antiarytmika klass 1 A och 3 (t.ex. amiodarone) och makrolider (t.ex. erytromycin).
En mer omfattande redovisning av potentiella interaktioner återfinns i ref³⁴.

Vid behandling med hydroxiklorokin eller klorokinofosfat beaktas följande:

- Inför insättning av något av dessa preparat korrigeras eventuell hypokalemi, hypocalcemi eller hypomagnesemi.
- 12-avlednings-EKG tas för kontroll av QTc-tid inför behandlingsstart där $QTc \geq 480$ ms utgör en gräns där behandling inte bör inledas.
- Följ därefter QTc med dagligt 12-avlednings EKG på IVA. Förlängning till $QTc \leq 500$ ms kan accepteras.
- Vid längre QTc (> 500 ms) får man bedöma indikationen i samråd med kardiologkonsult (76001). Eftersom halveringstiden för klorokinofosfat och hydroxiklorokin är lång kan en seponering vara tillämplig och fortsatt monitorering av QTc göras även efter utsättning. I detta sammanhang bör påpekas att QTc, som anges i den automatiska EKG tolkningen, är konstruerad så att en eventuell u-våg kan komma att räknas in i QTc. Följaktligen bör man manuellt granska EKG på de med förlängd QTc för att utesluta denna felkälla. Vid lång QTc kan man eftersträva en hjärtfrekvens ≥ 80 slag/min för att minska risken för Torsade de Pointes. Rådgör med kardiologkonsult (76001) vid svårtolkat EKG eller svåra avvägningar.
- Viktigt att ta EKG inför utskrivning då patienten inte kommer att ha samma hjärtövervakning efter avslutad intensivvård.