

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------|
| Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman | Giltigt för: | Antal sidor: 7 Dok-ID: Kar2-17857 |
| Godkänt av: Björn Persson/Karolinska/SLL | Kategori: Stödande dokument | Utgåva 2 / 2020-07-09 Giltigt tom 2021-07-09 |

6.0 Farmakologisk behandling av Covid-19 på IVA, 7 juli 2020

Nedanstående riktlinjer för farmakologisk behandling gäller som tillägg till de övriga riktlinjer som avser intensivvård av Covid-19 patienter. Denna revision är framtagen i samråd med företrädare för ME Infektion.

Förändringar i eller tillägg av antiviral behandling skall göras i nära samråd med infektionskonsult.

Remdesivir

Remdesivir har ett brett spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive SARS och MERS och utvecklades mot ebolavirus av Gilead Sciences men visade sig vara väsentligen ineffektivt hos ebolainfektade personer. Flera studier avseende Covid-19 pågår. En första RCT från Kina visar negativa resultat dock sågs en trend till kortare vårdtid vid Covid-19 sjukdom¹. I en senare multicenterstudie sågs snabbare klinisk förbättring jämfört placebo². Dock sågs ingen effekt hos subgruppen av IVA patienter. En studie, på huvudsakligen icke-IVA patienter, jämförande 5 mot 10 dagars behandlingduration sågs ingen skillnad³.

Remdesivir är sedan juni 2020 godkänt av EMA samt svenska Läkemedelsverket för behandling av svår covid-19 infektion. Det råder för närvarande brist på remdesivir varför läkemedlet primärt skall reserveras för högrisk icke-IVA patienter (se nedan). Endast de IVA patienter som har påvisbar viremi (efter PCR-analys på blod) och stadigvarande klinisk försämring skall i nuläget ges remdesivir. Så snart det finns mer generell tillgång till medlet i Sverige kan en annan bedömning av indikationerna göras.

I samråd med VE Infektion Karolinska Universitetssjukhuset skall följande patientgrupper komma i fråga:

- I första hand, patient med känd avancerad immundefekt/immunosuppression där viremi föreligger vid baseline och syrgasbehov >2 l/min.
- I andra hand, patient med påvisbar viremi vid två tillfällen och syrgasbehov >2 l/min för att motverka progress av tillståndet.
- I tredje hand, patient på IVA med upprepade viremi med stor risk för progress till respirator eller utebliven klinisk förbättring.
- I fjärde hand, patient där "särskilda skäl" föreligger

Behandlingsdurationen får bedömas i samråd men infektionskonsult.

Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1, totalt 5–10 dagar

Biverkningar: Vid sidan av nausea är den vanligaste biverkan förhöjda transaminsvärden (10-15%) varav cirka 5% är av grad 3 eller 4. Observera dock att erfarenheten är begränsad och att man bör vara uppmärksam på eventuella övriga biverkningar. Så vitt man känner till föreligger få kända interaktioner.

Hydroxiklorokin/Klorokinfosfat

Dessa preparat har använts vid behandling av Covid-19. Sammantaget har någon positiv effekt på utfall inte kunnat beläggas^{4,5,6,7,8}. Rapporter om biverkningar i kombination med bristande evidens har gjort att Läkemedelsverket⁹ avråder från användning av dessa preparat som följaktligen inte skall ges på Covid-19 indikation inom IVA PMI.

Immunomodulerande behandling

Diskussioner har förts om anti-cytokinbehandling vid Covid-19 och i dagsläget pågår flera studier dock föreligger ännu inga resultat från randomiserade studier som stöder denna typ av behandling vid intensivvård av Covid-19 patienter.

Tidigare metaanalyser av Tocilizumab (IL-6 antagonist) givet på reumatologisk indikation har visat ökad risk för infektiösa lungbiverkningar¹⁰. I enlighet med internationella riktlinjer för intensivvård av Covid-19 patient kan i dagsläget inte någon rekommendation om immunomodulerande behandling göras¹¹.

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.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma är en gammal behandlingsmetod som använts vid en rad olika tillstånd även vid icke infektiösa tillstånd. I dagsläget pågår ett stort antal studier avseende denna behandlingsform vid Covid-19¹². Publicerade fallrapporter och serier har visat antytt lovande resultat och ringa biverkningar^{13 14 15}. Det mesta talar för att behandlingen skall ges relativt tidigt i sjukdomsförloppet och att patienten har pågående viremi för att uppnå effekt. Vidare att en försämring föreligger.

I en nyligen publicerad RCT från Kina sågs ingen säker klinisk effekt¹⁶. Dessa patienter var dock svårt sjuka (> 25% invasiv ventilation) och inkluderades relativt sent (90% >14 dagars sjukdomsduration). Sammantaget är bevisläget oklart för denna behandlingsform vid intensivvård av svårt sjuka patienter som i regel haft en längre sjukdomsduration. Vid eventuell behandling av IVA patient med konvalescentplasma bör man först kontrollera förekomst av viremi med Coronavirus SARS-Cov-2-RNA-S. I sådant läge kontaktas transfusionsmedicin för diskussion om behandling med konvalescentplasma på s.k. "compassionate use" indikation. Transfusionsmedicinjouren kontaktas via telefon 08 585 82744 (dagtid) eller 08 585 82751 (jourtid). Upprepad behandling kan vara aktuellt och ges då som en enhet konvalescentplasma (ca 200 ml) per dag i upp till tre dagar, baserat på bedömning görs av behandlande läkare. Vidare skall data om patienter som erhåller konvalescentplasma dokumenteras i EUs covid konvalescentplasma databas. Detta sköts via Transfusionsmedicin genom tillgängliga journaluppgifter men vi kan behöva bistå med information varvid de kontaktar IVA.

Antibiotika

Antibiotika ges på sedvanliga indikationer. Covid-19 ger ofta CRP stegring men mindre ofta PCT förhöjning varför PCT kan underlätta bedömningen av sekundärinfektioner^{17,18}. I dagsläget finns dock begränsat med data avseende ett sådant samband i Covid-19 kontexten.

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 föreligger¹⁹. I två randomiserade studier där statin jämfördes med placebo vid ARDS respektive VAP sågs ingen signifikant effekt på utfall^{20,21}. 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 propofolsedering 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-19²². För närvarande rekommenderas inte generell utsättning av ACEI/ARB preparat vid Covid-19^{23,24}. 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 pga. sjukdomens uttalade inflammation och användningen varierar i olika protokoll. Vidare föreligger uppgifter om lungfibros hos konvalescenspatienter vilket skulle tala för steroidanvändning medan erfarenheterna vid sedvanlig ARDS är blandade^{25,26}. En RCT från 2020 visar ökad överlevnad efter tidigt insatt steroidbehandling²⁷ vid moderat till svår ARDS. Steroider har dock kopplats till fördröjd virusnegativitet vid SARS²⁸ vilket inte kunnat bekräftas vid Covid-19²⁹. Flera studier har visat försämrat utfall av steroider vid influensa-associerad ARDS^{30,31}, ett tillstånd ofta förenat med sekundärinfektioner medan två okontrollerade data från Kina visar en skyddande effekt^{32,33}. I juni 2020 presenterades resultat från RECOVERY studien där 6 mg dexamethason per dygn givits till patienter med olika covid-19 sjukdomsgrad³⁴.

På basen av de uppgifter som framkommer ur det publicerade preprint av manuskriptet bakom RECOVERY studien (som tillsvidare inte genomgått peer review-process följt av publicering), finns det skäl att överväga behandling med dexamethason till intensivvårdskrävande covid-19 patienter. För patienter med redan insatt behandling med dexamethason (eller betametason) bör denna fortsätta efter överflyttning till IVA om indikation fortfarande anses föreligga.

Dos³⁴ Dexamethason 6 mg /d, alternativt Betametason 6-8 mg /d i totalt 10 dagar

Så snart studien publicerats kommer en ny bedömning göras och ställningstagande till revision av behandlingsriktlinjen för steroider i samband med intensivvårdskrävande covid-19.

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

NSAID

Det finns hypoteser om att NSAID kan vara ogynnsamt vid Covid-19. Dessa har ifrågasatts³⁵. 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^{36 37 38 39 40}. Ett vanligt fynd är ökad D-dimer där kraftigt förhöjda nivåer är kopplat till sämre utfall⁴¹. De flesta patienter uppvisar relativt höga trombocytter 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^{39,42}. Vidare finns det rapporter om antifosfolipid antikropps bildning vid Covid-19⁴³, något som också observerats på inom IVA PMI. I dagsläget är betydelsen av detta oklar.

Sannolikt bidrar tromboembolism i stor grad till patofysiologin vid svåra former av Covid-19 detta gör antikoagulation till en mycket viktig del av behandlingen. Antikoagulativ behandling har kopplats till bättre utfall vid svår Covid-29 sjukdom^{44,45}.

För närvarande saknas evidensbaserat underlag för nivån av 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

Tromboembolism och i synnerhet lungembolism är överrepresenterat vid Covid-19 varför man skall vara liberal med att utreda detta, vanligen med CT med kontrast. Stor vinst ligger att veta om lungembolism föreligger då detta har stor betydelse för handläggningen.

Vid **känd eller stark klinisk misstanke om tromboembolism** (där man av starka skäl inte kan genomföra diagnostik) 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^{46,47,48} och kan övervägas in enskilda fall.

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman.

Referenser

1. Wang. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020.
2. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. N Engl J Med 2020.

3. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
4. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
5. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020.
6. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
7. Mahévas M. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. 2020.
8. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
9. 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-anvand-as-for-behandling-av-patienter-med-covid-19-inom-kliniska-studier>, 2020.
10. 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.
11. 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.
12. Pimenoff V, Elfström M, Dillner J. A systematic review of convalescent plasma treatment for COVID19. medRxiv preprint 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20122820>.
13. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* 2020.
14. Kong Y, Cai C, Ling L, et al. Successful treatment of a centenarian with coronavirus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma. *Transfus Apher Sci* 2020:102820.
15. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2020;117:9490.
16. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2020.
17. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020.
18. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020;505:190-1.
19. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.
20. 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.
21. 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:-.
22. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.)

23. 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.
24. 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>.)
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Horby, al e. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report. *MedRxiv* 2020.
35. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatory-covid-19>. 2020.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost* 2020.
40. Helms. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *ICM* 2020.
41. 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.
42. Pavoni V, Ganesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2020.

43. 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.
44. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020.
45. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2020:27327.
46. 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.
47. 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.
48. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.