

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

24.03.2020

V1.0

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

Oppsummering

- Det er per i dag ingen etablert spesifikk behandling for COVID-19 infeksjon, og det er derfor ikke mulig å komme med behandlingsanbefalinger.
- Det foregår nå flere studier av ulike antivirale og immunmodulerende midler, og inntil resultatene av disse studiene foreligger, er denne type behandling å oppfatte som utprøvende behandling.

Mandat fra NFIM (19.03.2020)

- *Å utarbeide oversikt over behandlingsmuligheter ved COVID-19 sykdom med fokus på 1) antiviral terapi og 2) immunmodulerende behandling.*
- *Det bes også om at det utarbeides oversikt over planlagte og/eller pågående behandlingsstudier ved COVID-19 infeksjon i Norge.*
- *Det presiseres at komiteens mandat ikke innebærer å utarbeide spesifikke behandlingsretningslinjer.*

Hensikt og omfang

- Dette er et levende dokument som planlegges oppdatert jevnlig i løpet av COVID-19 pandemien med den til enhver tid tilgjengelige kunnskapen om aktuelle terapimuligheter.
- Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter.
- Støttebehandling, behandling av ko-infeksjoner og komplikasjoner som ARDS og annen organsvikt er ikke tatt med i dette dokumentet.

Prinsipper for bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon

- Behandling med eksperimentelle legemidler eller legemidler utenfor indikasjon skal i utgangspunktet skje i rammen av kontrollerte studier.
- Dersom intervensjonsstudie ikke er tilgjengelig eller inklusjon i studie ikke er mulig grunnet inklusjons/eksklusjonskriterier, kan bruk av legemidler utenfor indikasjon være indisert dersom behandlende lege bedømmer at potensiell nytte er større enn potensiell risiko.

Studier i Norge

- NOR-COVID-19 studien (WHO, norsk koordinator Pål Aukrust):
 - Randomisert, åpen adaptiv studie med foreløpig tre studiearmer
 - Hydroksyklorokin tabletter
 - Remdisivir iv.
 - Standard behandling

Inklusjonskriterier:

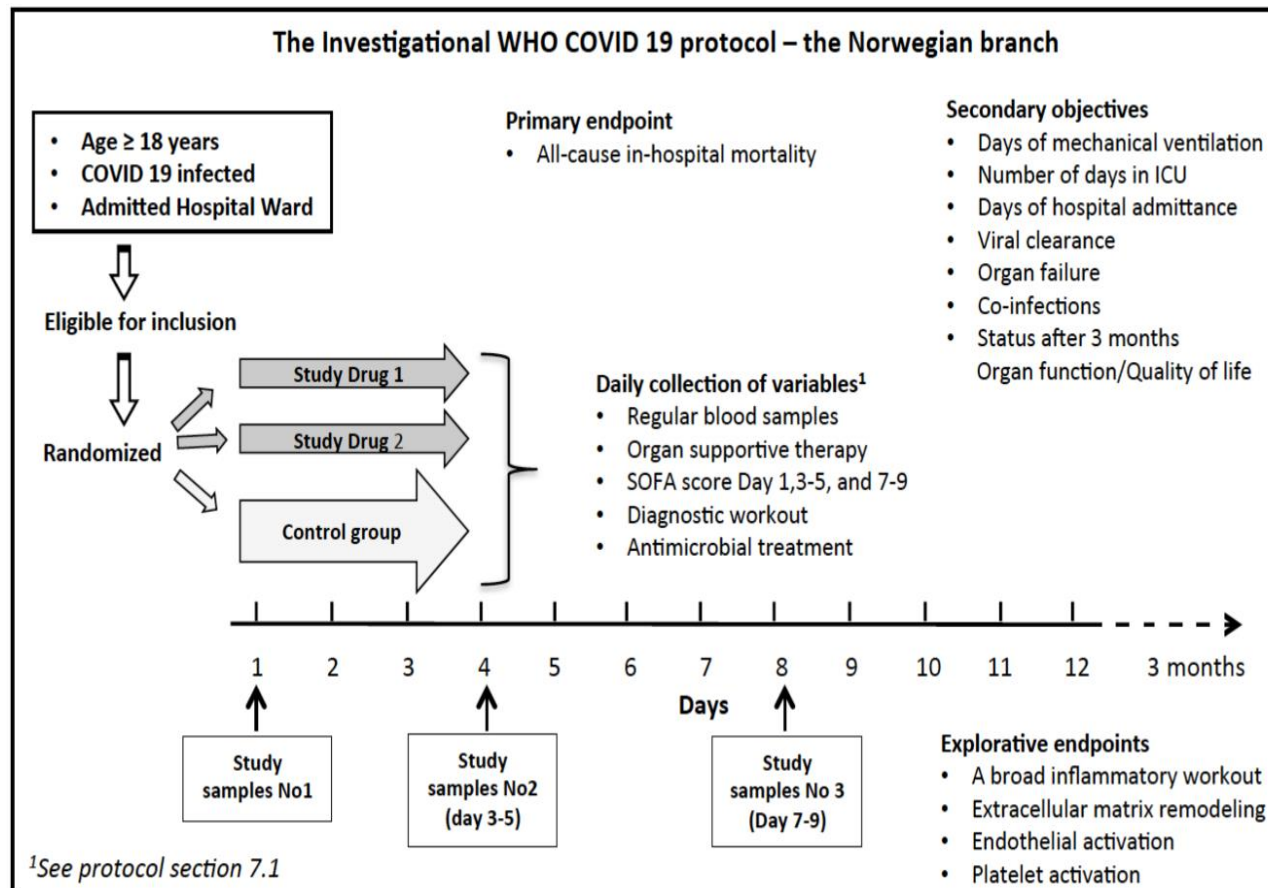
- Pasienter ≥ 18 år
- PCR-verifisert COVID-19
- Innlagt på sykehus:
 - sengepost eller
 - intensivavdeling
- Informert samtykke
- Ikke forventet overføring til sykehus/helseinstitusjon utenfor studien de neste 72 timene

Ekklusjonskriterier:

- Forventet levetid < 3 måneder grunnet alvorlig komorbiditet
- ASAT/ALAT > 5 ganger øvre referanseverdi
- Annen akutt sykdom siste 7 dager, inkludert AMI
- Kjent intoleranse for studiemedisiner
- Graviditet eller amming: fertile kvinner må gravitests
- Deltakelse i annen studie med medikamentintervensjon
- Korrigert QT-tid (QTc) > 470 ms
- Satt på et av studiemedikamentene før innleggelse
- Psoriasis (ved hydroksyklorokin)
- Annen grunn ut fra totalvurdering ved inklusjon

Studier i Norge

- NOR-COVID-19 studien (WHO, norsk koordinator Pål Aukrust):



Studier i Norge

- Hydroksyklorokinstudien ved AHUS
 - Hydroksyklorokin
 - Standard behandling
- Pasienter med mild sykdom
- Virologisk endepunkt

Antivirale midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelig i Norge
Remdesivir (GS-5734)	In vitro og dyremodeller	Nei	Humane data tilgjengelig	Gjennom RCT
Klorokin og Hydroxyklorokin	In vitro	In vitro	Kan gi lang QT-tid, kardiomyopati og retinopati	Ja
Lopinavir/r	In vitro og dyremodeller En human studie	Ja	Stor andel eldre får bivirkninger	Ja
Favipiravir	Nei	Upubliserte resultater	Lite bivirkninger rapportert	Nei

Remdisivir (GS-5734)

- Hemmer RNA-polymerase, bred antiviral aktivitet mot RNA-virus
 - Hemmer SARS-CoV, MERS-CoV in vitro
 - Minsket lungeskade i ape-modeller med MERS-CoV
- Opprinnelig utviklet mot ebola: ikke effektivt
 - Kjent bivirkningsprofil (hypotensjon), velegnet for humane studier
 - Inngår i WHO-COVID studien

Klorokin og hydroksyklarokin

- Blokkerer virusinfeksjon i SARS-CoV-2 infiserte celler
 - Øker pH i endosomer, hindre glykosylering av virale proteiner
 - Hemmer SARS-CoV, MERS-CoV in vitro
- Noen små studier publisert, ingen randomiserte
- Fransk studie rapporterer antiviral effekt hos 20 pasienter behandlet med hydroksyklarokin
 - Ulik klinikk: asymtomatiske bærere, øvre og nedre luftveisinfeksjon
 - Opprinnelig 26 inkluderte, 6 lost to follow-up, 6 med tillegg av azitromycin
 - Ikke matchet kontrollgruppe



Lopinavir/ritonavir

- Påvist *in vitro* aktivitet av lopinavir mot både SARS-CoV og MERS-CoV
 - Usikkert om man man oppnår tilstrekkelig konsentrasjon *in vivo*
- Åpen studie ved SARS-CoV fra 2004 viste betydelig reduksjon i ARDS, dødelighet og virusmengde hos de som fikk lopinavir/ritonavir
- Ingen klinisk effekt i den ene studien som er publisert ved COVID-19:

ORIGINAL ARTICLE

A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19

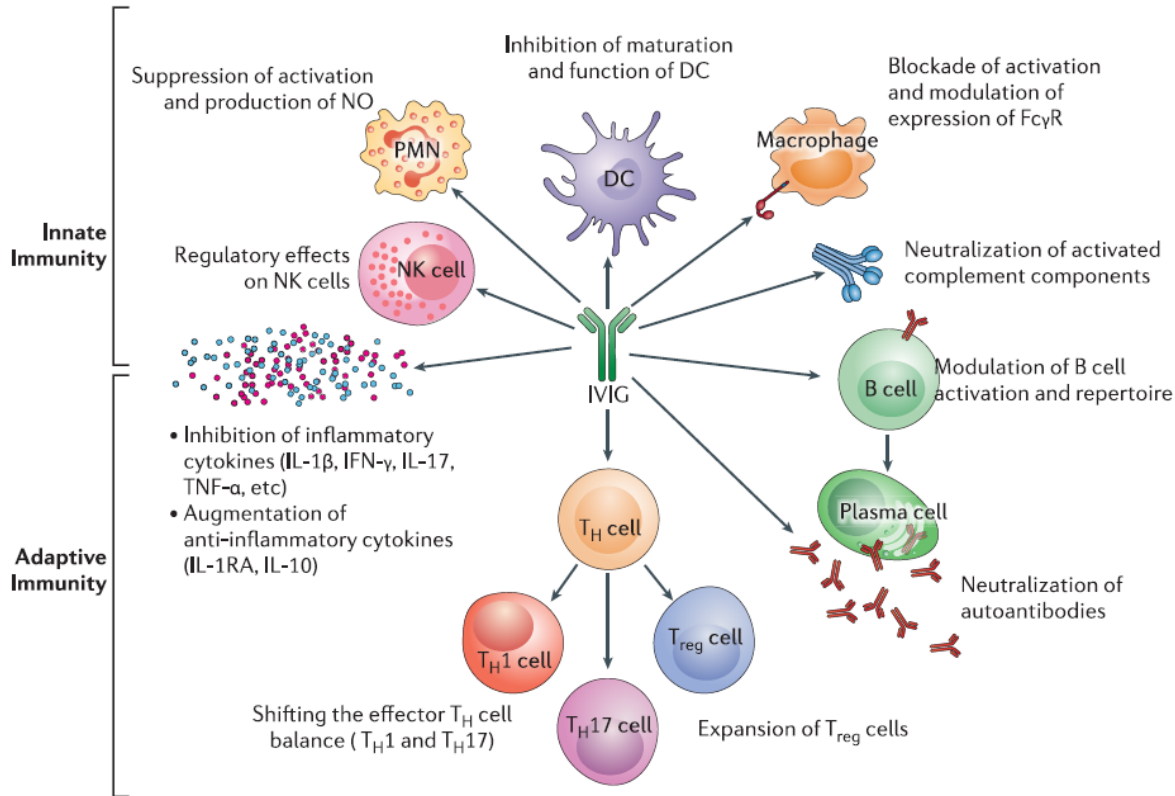
The New England Journal of Medicine

	Lopinavir–Ritonavir (N= 99)	Standard Care (N= 100)
Vasopressors	17 (17.2)	27 (27.0)
Renal-replacement therapy	3 (3.0)	6 (6.0)
Noninvasive mechanical ventilation	10 (10.1)	19 (19.0)
Invasive mechanical ventilation	14 (14.1)	18 (18.0)

Immunmodulerende behandling

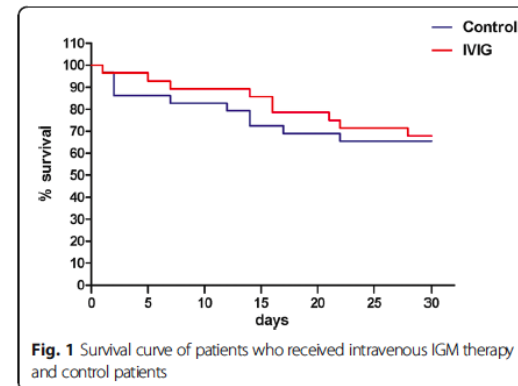
Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Interferon	In vivo		Cytopenier, feber	Ja
Tocilizumab		In vivo	Cytopenier	Ja
Anakinra	In vitro		Lokale reaksjoner	Ja
IVIG	In vivo (ARDS)		Overfølsomhet, tromboser	Ja
Steroider	In vivo	In vivo	Økt infeksjons tendens	Ja

Intravenøse immunglobuliner (IVIg)



Mohammed, et al. 2018

- Det kan være aktuelt å korrigere lav IgG for å beskytte mot bakterielle ko-infeksjoner og dette bør gjøres tidlig i forløpet
 - Vurder substitusjon hos pasienter med IgG <5 g/L
- IVIG kan også brukes som immunmodulator
- Det er ikke vist at høydose IVIG gitt over flere dager har effekt ved ARDS



Prohaska, et al. 2010

Kortikosteroider: motstridende opplysninger

	Outcomes of corticosteroid therapy*	Comment
MERS-CoV	Delayed clearance of viral RNA from respiratory tract ²	Adjusted hazard ratio 0.4 (95% CI 0.2–0.7)
SARS-CoV	Delayed clearance of viral RNA from blood ⁵	Significant difference but effect size not quantified
SARS-CoV	Complication: psychosis ⁶	Associated with higher cumulative dose, 10 975 mg vs 6780 mg hydrocortisone equivalent
SARS-CoV	Complication: diabetes ⁷	33 (35%) of 95 patients treated with corticosteroid developed corticosteroid-induced diabetes
SARS-CoV	Complication: avascular necrosis in survivors ⁸	Among 40 patients who survived after corticosteroid treatment, 12 (30%) had avascular necrosis and 30 (75%) had osteoporosis
Influenza	Increased mortality ⁹	Risk ratio for mortality 1.75 (95% CI 1.3–2.4) in a meta-analysis of 6548 patients from ten studies
RSV	No clinical benefit in children ^{10,11}	No effect in largest randomised controlled trial of 600 children, of whom 305 (51%) had been treated with corticosteroids

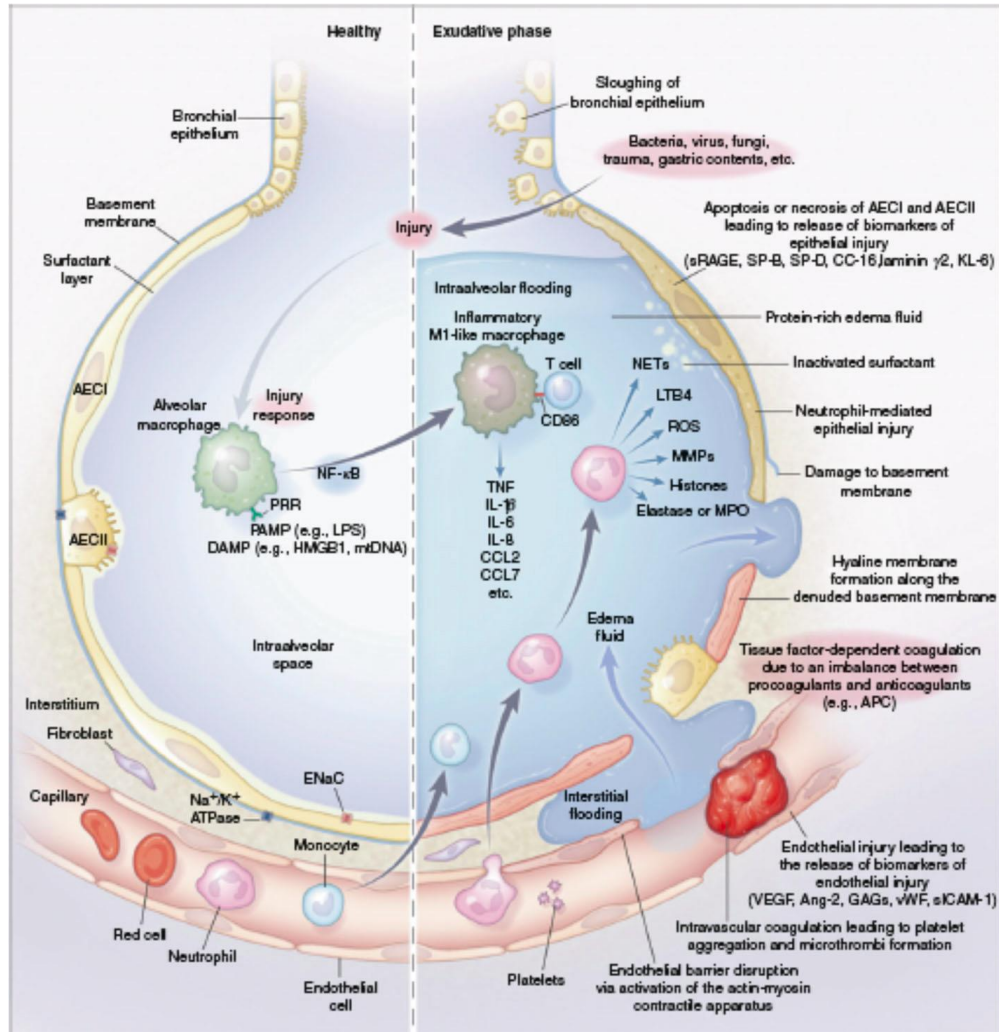
CoV=coronavirus. MERS=Middle East respiratory syndrome. RSV=respiratory syncytial virus. SARS=severe acute respiratory syndrome. *Hydrocortisone, methylprednisolone, dexamethasone, and prednisolone.

Table: Summary of clinical evidence to date

Russell, et al. 2020

- Meta-analyse fra SARS-CoV studier kan tyde på mer skade enn nytte
- Surviving Sepsis Campaign gir en svak anbefaling for bruk av steroider hos COVID-19 pasienter med ARDS
- WHO anbefaler ikke bruk av steroider ved COVID-19
 - Unntaket vil være der kortikosteroider inngår i annen behandling som astma, KOLS og refraktær hypotensjon ved sepsis.

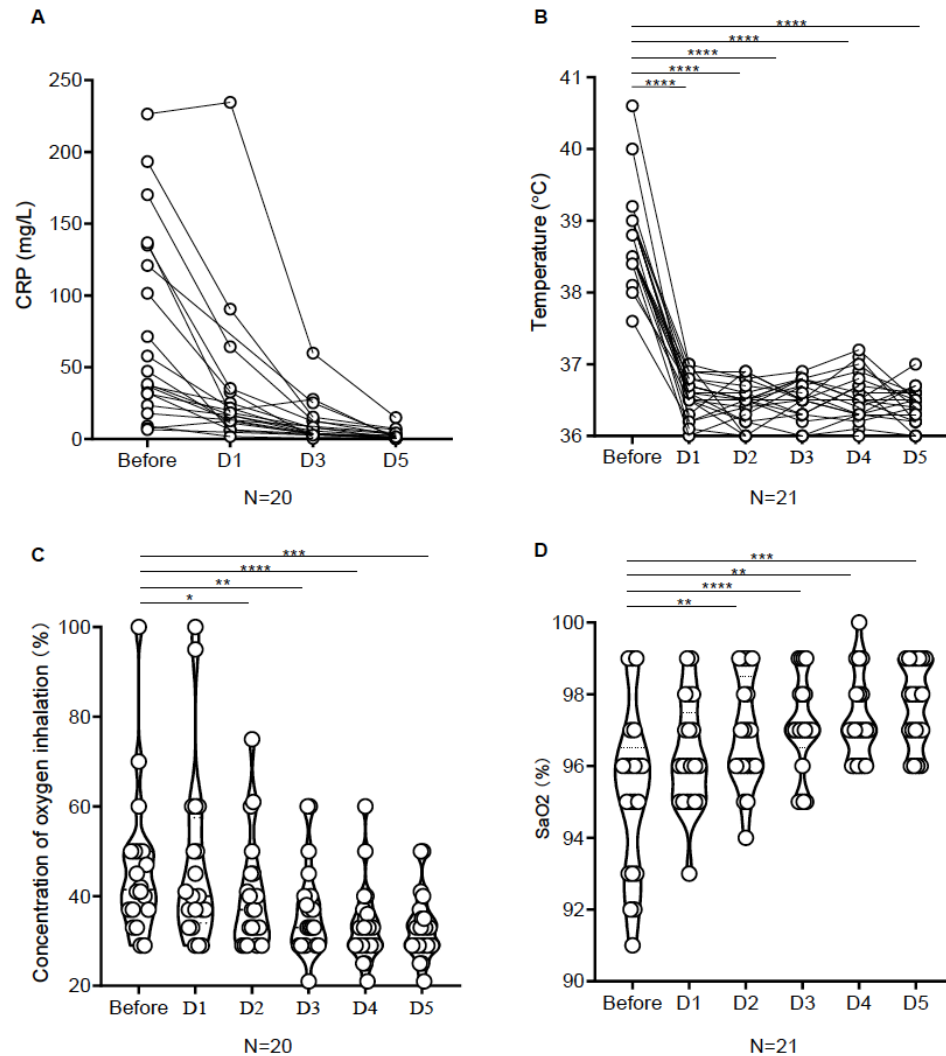
Anakinra/kineret: IL-1 blokade



- Lite bivirkninger og kort virketid
- Settes subkutant
- Interleukin-1 er et sentralt cytokin i patogenesen ved ARDS og sannsynlig også COVID-19

Wilson & Calfee, 2020

Tocilizumab: IL-6 blokade



IL-6 er sentralt cytokin i patogenesen ved ARDS, inkludert ved SARS, MERS og COVID-19

CRP er en god markør for serumnivået

En liten observasjonsstudie har vist bedring av klinikk, O₂-behov og inflammasjon etter tocilizumab-behandling ved alvorlig COVID-19

Tocilizumab kan gi cytopenier men tolereres vanligvis godt.

Xu, et al. 2020

Takk for samarbeidet- kom med innspill!

- Medlemmer i NFIM-utnevnt COVID-19 komite pr 19.03.20:
 - Koordinator: Marius Trøseid (oppnevnt av NFIM)
 - AHUS: Jan Erik Berdal
 - HUS: Kristine Mørch
 - SUS: Børge Gjøse
 - St Olav: Asbjørn Ellingsen
 - UNN: Vegard Skogen
 - OUS RH: Børre Fevang
 - OUS Ullevål: Vidar Ormaasen
 - NFIM overlege/styreleder: Olav Lutro
 - NFIM LIS lege: Hanna Eilertsen
 - Assosiert medlem/EU ekspertpanel: Jan Kristian Damås