

Dokumenttyp Rutin	Ansvarig verksamhet Infektionskliniken Centralsjukhuset Karlstad	Version 10	Antal sidor 6
Dokumentägare Staffan Tevell Överläkare	Fastställare Maria Berglund Verksamhetschef	Giltig fr.o.m. 2022-12-01	Giltig t.o.m. 2024-11-30

## Covid-19 läkemedelsbehandling

**Gäller för:** Infektionskliniken Centralsjukhuset Karlstad

Beslut avseende behandling med trombosprofylax och dexametason kan fattas av patientansvarig läkare (PAL) utifrån nedanstående indikationer.

Övriga preparat ska inte användas utan föregående kontakt med infektionsbakjour. Behandlingsstart för dessa preparat nattetid är inte nödvändigt, varför denna kontakt kan ske under dag/kvällstid.

Sammanfattning Läkemedelsbehandling av akut covid-19	
<b>MILD COVID-19 (ingen hypoxi, behöver ej syrgas)</b>	
<b>Patient utan riskfaktor för att utveckla svår sjukdom:</b>	Ingen specifik läkemedelsbehandling rekommenderas.
<b>Patient med betydande riskfaktor för att utveckla svår sjukdom,</b> t ex patient med hög ålder, betydande immunsuppression (t ex organtransplantation, stamcellstransplantation, hematologisk malignitet, primär immunbrist eller behandling med läkemedel som orsakar långvarig B-cellspåverkan) <b>eller med multipla riskfaktorer.</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>T. Paxlovid 5 dagar</b> (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel. eller,</li> <li><b>Inf. Remdesivir (Veklury) 3 dagar</b> (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 2 dagar) eller,</li> <li><b>Monoklonala antikroppar:</b> Endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar. Val av preparat beroende på subtyp: osäker effekt på ett antal av uppkommande varianter. Vid oklar variant i första hand för närvarande inj tixagevimab +cilgavimab (Evusheld) 300 +300 mg.</li> </ol>
<b>SVÅR COVID-19 (hypoxi, syrgaskrävande)</b>	
<b>Trombosprofylax</b>	Sedvanlig profylaxdos rekommenderas, i första hand i form av <b>låg molekyllärt heparin (LMWH)</b> subcutant – t ex dalteparin 5000 IEx1, tinzaparin 4500 IE xq eller enoxaparin 4000IEx1 vid 50-90 kg vikt med dosjustering vid faktorer som lägre/högre vikt, njursvikt (eGFR<30 ml/min) och blödningsrisk (t ex trc<50x109/L). Pat med mild/måttlig hypoxi som står på NOAK kan fortsätta med detta istället för behandling med LMWH.
<b>Patient som befinner sig i virusreplikativ fas</b> (inom 7 dagar från symtomdebut, lågt Ct-värde)	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Inf. Remdesivir (Veklury) 5 dagar</b> (200 mg iv dag 1, sedan 100 mg iv dagligen i 4 dagar) eller,</li> <li><b>T. Paxlovid 5 dagar</b> (Nirmatrelvir 150 mg 2x2 tillsammans med ritonavir 100 mg 1x2) Obs interaktionsrisk med andra läkemedel</li> <li><b>Monoklonala antikroppar,</b> se ovan. OBS! endast till patienter som ej utvecklat adekvat antikroppssvar.</li> </ol>
<b>Patient i inflammationsfas,</b> dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, neutrofil/lymfocytkvot). (oftast >7 dagar sedan symtomdebut)	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>T. eller iv Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar</b> (alt betametason 6 mg 1x1)</li> </ol>
<b>Patient i inflammationsfas,</b> dvs med pneumonit och tecken på allvarlig inflammation, ex utbredda lungförändringar och stegrade akutfasreaktanter (CRP, ferritin, neutrofil/lymfocytkvot) <b>samt tecken på utveckling av svår respiratorisk svikt,</b> dvs betydande eller snabbt stigande syrgasbehov för att upprätthålla saturationsmål.	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Dexametason 6 mg 1x1 i upp till 10 dagar</b> (alt betametason 6 mg 1x1) <b>SAMT överväg tillägg av: Tocilizumab</b> (8 mg/kg; upp till 800 mg) <b>som engångsdos, eller JAK-hämmaren baricitinib</b> (4 mg x 1 upp till 14 dagar)</li> </ol>

Referens: Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftad covid-19  
Version 4.1 september 2022 ([www.infektion.net](http://www.infektion.net))

## Trombosprofylax

Se även rutin *Trombosprofylax vid covid-19 (VÅR-20623)*.

Vid svår covid-19 föreligger en ökad risk för venös och arteriell tromboembolism. I första hand ges Fragmin under vårdtiden, dosering styrs efter kroppsvikt och allvarlighetsgrad. Efter utskrivning ges behandling (Fragmin eller DOAK) i totalt 10–14 dagar (mild/måttlig sjukdom) alternativt 30 dagar (svår sjukdom).

Trombosprofylax kan också övervägas till icke sjukhusvårdade patienter med förhöjd risk för trombos.

## Monoklonala antikroppar

Monoklonala antikroppar är riktade mot spikeproteinet. Primär målgrupp har varit lindrigt sjuka öppenvårdspatienter tidigt i förloppet men med riskfaktorer för svår sjukdom. De initiala studierna har hos ovaccinerade patienter huvudsakligen visat en snabbare nedgång av virusnivåer och minskat antal akutbesök och sjukhusinläggningar orsakade av covid-19 jämfört med placebo. Data saknas avseende effekt hos sjukhusvårdade patienter.

Monoklonala antikroppar är känsliga för spikemutationer och kunskap om cirkulerande aktuell virusvariant och dess resistensmönster är viktiga inför beslut om behandling.

**Tixagevimab/cilgavimab** (Evusheld) är den monoklonal som finns tillgänglig i nuläget, men effekten på nya undervarianter av Omicron är osäker.

### Indikation och dosering

Se även rutin *Tidig behandling av covid-19 hos patienter med eller utan immunsuppression och hög risk för allvarligt sjukdomsförlopp (RUT-23709)*.

Antikropsstatus måste finnas tillgängligt innan beslut.

Behandling med monoklonala antikroppar ges i första hand till patienter som är seronegativa (för IgG mot spikeproteinet) utan förmåga till egen antikropsproduktion och med hög risk för utveckling av svår sjukdom. Exempel på detta är seronegativa patienter som behandlats med rituximab de senaste 12 månaderna, patienter med sjukdom som ger upphov till allvarlig B-cellsdefekt, organ- eller benmärgstransplanterade patienter och vissa patienter med primär immunbrist som CVID och XLA. Behandlingen ska ges snarast efter insjuknande och inom tio dagar från symtomdebut. I utvalda fall kan det övervägas även senare i förloppet (vid längre tids sjukdomsduration och tecken till långvarig kvarstående virusreplikation).

Seronegativ (ovaccinerad) patient med en samlad klinisk bild som medför påtagligt ökad risk för allvarlig covid-19 kan erbjudas behandling vid god tillgång av läkemedlet efter individuell bedömning.

För seronegativa individer utan immundefekt men med riskfaktorer för svår sjukdom kan i stället behandling med antivirala läkemedel övervägas tidigt i det kliniska skedet.

Preparaten ges som engångsinfusioner under 30–40 minuter. Ges de polikliniskt ska patienten observeras i två timmar. I dagsläget (november 2022) finns inga uppenbara kontraindikationer. Monoklonala antikroppar är i allmänhet väl tolererade men kan orsaka infusions- och överkänslighetsreaktioner.

## Antiviral behandling

*Diskutera alltid med infektionsbakjour innan antiviral behandling startas.*

Riskfaktorer för svår sjukdom är till exempel

- hög ålder (minst 65 år), ju högre ålder desto högre risk
- övervikt
- kronisk lungsjukdom
- kronisk hjärtsjukdom
- kronisk njursjukdom
- diabetes
- hypertoni
- immunsuppression till följd av sjukdom eller behandling
- annan medicinskt komplicerad situation.

### Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid)

En peroral bostrad proteashämmare där fas 2/3 studien EPIC-HR visar signifikant mortalitetsvinst för ovaccinerade patienter med hög risk för svår sjukdom, medan effekten var tveksam för vaccinerade patienter med riskfaktorer och ovaccinerade standardriskpatienter (EPIC-SR). Tillgången är i nuläget (november 2022) begränsad och fördelas nationellt via Socialstyrelsen. Det finns ett behov av att få ut läkemedlet i primärvården, till de sköraste individerna (till exempel SÄBO).

Risken för **läkemedelsinteraktioner** är betydande och måste tas i beaktande innan behandlingsstart (se [www.hiv-druginteractions.org/covid19-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org/covid19-druginteractions.org)).

### Indikation

Nirmatrelvir/ritonavir prioriteras i nuläget tidigt i förloppet vid PCR-verifierad covid-19 till:

1. Patienter som saknar immunitet mot SARS-CoV-2 (det vill säga ovaccinerade patienter som inte haft covid-19 tidigare eller saknar förmåga att bilda antikroppar efter vaccination), och flera ( $\geq 2$ ) riskfaktorer för svår covid-19.
2. Seropositiva patienter och patienter med okänt serostatus med flera ( $\geq 2$ ) riskfaktorer för svår covid-19.
3. Övriga patienter med minst en riskfaktor för svår covid-19.

### Dosering

Nirmatrelvir 150 mg, 2 x 2 tillsammans med ritonavir 100 mg, 1 x 2 i fem dagar.

## **Remdesivir (Veklury)**

En intravenös nukleotidanalogue med god antiviral effekt in vitro mot ett flertal RNA-virus inklusive SARS-CoV-2 och andra coronavirus. Kliniska studier har inte påvisat någon effekt på mortalitet men däremot kortare vårdtid på sjukhus. Ingen effekt sågs hos patienter med behov av HFNO/Optiflow eller respirator. Remdesivir är avsett för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar (tolv år och äldre och som väger minst 40 kg).

### **Indikation:**

Remdesivir kan övervägas tidigt i förloppet vid PCR-verifierad covid-19 med:

- Hög risk för progress till svår sjukdom.
- Förmodad pågående virusreplikation. Detta innebär i normalfallet sjukdomsduration  $\leq 7$  dagar, sannolikt är det en fördel att behandla så tidigt som möjligt. Senare behandlingsstart kan övervägas vid immunosuppression.

HFNO (Optiflow) eller respiratorvård är en relativ kontraindikation. Vid klinisk försämring under behandlingstiden som innebär behov av respiratorvård fullföljs planerad behandling. Däremot ska remdesivir inte användas vid ALAT  $>5$  gånger övre normalgräns eller eGFR  $<30$  ml/min.

### **Dosering:**

- Laddningsdos 200 mg dag 1 följt av 100 mg x 1 i ytterligare fyra dagar.
- Tre dagars behandling kan övervägas till ovaccinerade immunfriska patienter med hög risk för svår sjukdom.
- Upp till tio dagars behandling kan övervägas till gravt immunosupprimerade patienter.

## Kortison (dexametason/betametason)

Kortison har effekt i den inflammatoriska fasen (det vill säga från andra veckan efter insjuknande) vid klassisk covid-19. Behandling under viremifas (första veckan) har i studier inneburit en tendens till negativ effekt. Dessutom indikerar data mindre nytta hos äldre patienter (>70 års ålder), varför behandling till dessa bör inledas mer restriktivt och, ifall sådan inleds, ha kort duration.

- Tänk på att patienter med långvarig kortisonbehandling behöver ökad kortisondos vid feber!
- Glöm inte ulcusprofylax!

### Indikation och dosering

Dexametason kan övervägas i slutenvård vid PCR-verifierad covid-19 med

- sjukdomsduration >7 dagar
- syrgasbehov
- inflammationstecken.

Dexametason 6 mg x 1 (alternativt betametason 5–6 mg x 1) i upp till tio dagar. Behandlingen kan sättas ut/trappas ut tidigare vid snabb förbättring (upphört syrgasbehov) men kan också förlängas vid långdragen, svår sjukdomsbild. Vid lång behandling och hög dos kan nedtrappning behövas.

## Övrig immunmodulerande behandling

### Tocilizumab/Baricitinib

IL-6-hämmare (tocilizumab) och JAK-hämmare (Baricitinib) har i första hand en plats som tillägg till patienter med tidig hyperinflammation som försämras trots givet kortison. Indikationen är starkare för patient i population med hög förväntad mortalitet.

Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-blockad (men inte JAK-hämning) och därmed inte svarar som förväntat vid ökande inflammation efter behandling med tociluzumab.

Beakta relativa kontraindikationer: till exempel pågående allvarlig bakterieinfektion, leverpåverkan (ASAT/ALAT >5 gånger övre normalgräns), immunosuppression och anamnes på tidigare divertikulit, sår i tarm eller tarmperforation.

### Indikation och dosering

Tocilizumab *eller* baricitinib kan övervägas som tillägg till kortisonbehandling i slutenvård vid PCR-verifierad covid-19 med

- klinisk försämring hos allvarligt sjuka patienter i tidig inflammatorisk fas
- betydande/snabbt ökande syrgasbehov (HFNO eller invasiv ventilation)
- pågående kraftig inflammation (CRP >75 mg/l).

Behandling bör startas inom två dygn från ankomst till IVA, och inom 24 timmar från start av respiratorbehandling.

- Tocilizumab ges som endos baserat på kroppsvikt (400 mg <65 kg, 600 mg 65–90 kg, 800 mg >90 kg). *Efter given dos ska detta markeras med preparatnamn och datum i uppmärksamhetssymbolen.*
- Baricitinib ges 4 mg x 1 upp till 14 dagar. Dosreducering krävs vid minskad njurfunktion och preparatet rekommenderas inte vid GFR <30 ml/min

## Referenser

- SILF Nationellt vårdprogram Covid-19 v4.1 september 2022 (<https://infektion.net/wp-content/uploads/2022/09/nationellt-varldprogram-covid-version-4-1.pdf>)
- Svenska sällskapet för Trombos och Hemostas (<https://www.ssth.se/>)
- Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19, Gottlieb et al, JAMA 2021 (BLAZE-1-studien)
- Remdesivir for the treatment of Covid-19, Beigel et al, NEJM 2020 (ACTT-studien)
- Läkemedelsverket, monografi remdesivir (<https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/lakemedelsmonografier/sok-monografier/veklury-remdesivir>)
- SPC för remdesivir och monoklonala antikroppar (<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/article-53-opinions>)
- Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19, the RECOVERY collaborative group, NEJM 2020 (Recovery-studien)
- Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial, Villar et al, Lancet Respir Med 2020
- Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients, Jung et al., Eur Resp J, 2021
- Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY) Horby *et al.* 2021 Lancet 2021; 397: 1637–45
- Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. Gottlieb *et al.* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2116846

**Dokumentet är utarbetat av:** Staffan Tevell