

Covid-19 – uppdatering om klinisk bild och behandling

Sars-cov-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) är ett stort RNA-virus som orsakar sjukdomen covid-19. Viruset har troligen sitt ursprung hos fladdermöss och är inte det första coronaviruset som skapar oro. Under 2000-talet har världen och sjukvården lärt sig att förhålla sig till både utbrottet av sars, 2003-2004, och mers (Mellanöstern-respiratoriskt syndrom), som pågår sedan 2012. Överföring av zoonotiska virus till människa sker av och till, men leder sällan till den etablering med pandemi som världen nu ser i covid-19. Syftet med denna artikel är att ge en kort översikt av covid-19 med fokus på patofysiologi, klinisk bild och utfall samt behandling.

Patofysiologi

Kunskapen om patogenesen vid infektion med sars-cov-2 är begränsad och baseras på tidigare erfarenheter från sars och mers. Virus infekterar celler genom ACE-2 (angiotensinkonvertas-2)-receptorn. Därefter använder det sig av ett RNA-beroende RNA-polymeras för att föröka sig och omvandlar därmed cellen till en virusfabrik. Förökningen sker i övre luftvägarna med en ibland mycket hög virusproduktion. Kroppen reagerar då på



Hedvig Glans, doktorand, bitr överläkare, sektionschef, medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset/institutionen för medicin Solna
 ● hedvig.glans@sl.se



Anders Sönnberg, professor, överläkare, medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset/institutionen för medicin Huddinge



Soo Aleman, docent, överläkare, sektionschef, medicinsk enhet för infektionssjukdomar, Karolinska universitetssjukhuset/institutionen för medicin Huddinge; samtliga Karolinska institutet, Stockholm

sedvanligt sätt med initiering av det medfödda immunförsvaret följt av det adaptiva immunförsvaret, varvid viruset elimineras ur kroppen och personen blir frisk.

Sars-cov-2 kan dock ta sig ner till nedre luftvägarna och ända längst ut till alveolerna. Tyvärr förstörs alveolceller och vätska flödar in från blodet över den interstitiella barriären, och därmed försämras syresättningen. Immunförsvaret i lungorna reagerar, och det finns en risk för ARDS (acute respiratory distress syndrome), orsakat av ett hyperaktivt immunförsvaret, ibland kallat cytokinstorm. Parallellt sker försök till reparation, ett profibrotiskt svar, med bildandet av multicellager av fibroblaster i alveolerna som ytterligare försvårar syresättning. Kombinationen av hyperaktivt immunsvaret och alltmer försämrade syresättning kan leda till multipel organsvikt och död.

Klinik och utfall

Sars-cov-2 smittar från person till person genom dropp- och aerosolsmitta från hostningar/

nysningar, kontaktsmitta via smittförande sekret samt möjligtvis genom indirekt kontakt via förorenade ytor och föremål. Inkubationstiden är i median 4-6 dagar (2-14 dagar) [1-5]. De vanligaste symtomen är feber (80 procent), hosta (50 procent) och muskelvärk/ledvärk (25 procent). Inga särskilda symtom kan således särskilja covid-19 från till exempel influensa. Inga/lindriga symtom med endast lite hosta och sjukdomskänsla kan också förekomma. Majoriteten av patienter (> 80 procent) i kinesiska kohorter (medianålder 47-59 år) hade lindriga symtom, 14 procent svåra (dyspné, andningsfrekvens \geq 30/min, syremättnad \leq 93 procent, lunginfiltrat etc) och 5 procent kritiska (respiratorisk svikt, septisk chock och/eller multior-gandysfunktion/-svikt) [1-5]. CRP-förhöjning, \geq 10 mg/l, sågs hos en majoritet (61 procent) och förhöjning av leverenzymmer, ASAT eller ALAT, hos 21-22 procent, kreatininkinas hos 14 procent och D-dimer hos



Sars-cov-2 infekterar celler i luftvägarna via ACE-2-receptorn.

Bild: Mosphotos/Jian Fan

46 procent. Hos italienska patienter, som hade en högre medianålder på 64 år, sågs inga/lindriga symtom hos 60 procent, svåra hos 25 procent och kritiska symtom hos 5 procent [6].

Kinesiska data har visat att mediantiden från symtomdebut till sjukhusinläggning var 12,5 dagar, medan durationen av slutenvårdsvistelsen hade ett medelvärde på 12,8 dagar [2]. Vid inläggning hade 83 procent lymfocytopeni, 36 procent trombocytopeni och 34 procent leukopeni. Hos diagnoserade personer behövde 5 procent intensivvård, och mortaliteten i den gruppen var 42-62 procent. Vanliga komplikationer var chock (8,7 procent), ARDS (19,6 procent), arytmier (16,7 procent) och akut hjärtinfarkt (7,2 procent) [7]. Myokardpåverkan har rapporterats i 49 procent av fallen [8], men det är i nuläget oklart hur stor den kardiella komponenten är. Majoriteten dog i andningssvikt/ARDS (88 procent). Hos diagnoserade personer bland vårdpersonal hade 14,8 procent sjukdomsutfall som klassades som svåra eller kritiska.

Med tanke på att asymtomatiskt bärraskap förekommer vid infektion med sars-cov-2 och att personer utan symtom testas i lägre grad är det svårt att beräkna mortaliteten i covid-19 i befolkningen. Därför används rapporterad dödlighet hos diagnoserade fall (CFR, case-fatality rate), vilken har varierat i olika länder och områden (0,4-7,2 procent). Indikation för testning, andelen provtagna asymtomatiska personer och hastigheten av virusets spridning i relation till tillgängliga sjukvårdsresurser har varierat. I ett stort kinesiskt material med 44 672 personer med covid-19 var CFR 2,3 procent, med en åldersberoende risk på 8 procent hos personer 70-79 år gamla och 25 procent hos personer \geq 80 år [1]. Inga dödsfall sågs bland barn < 9 år. CFR var högre i Italien, 7,2 procent, men där i

HUVUDBUDSKAP

- Sars-cov-2 orsakar covid-19 genom att infektera celler i luftvägarna via ACE-2-receptorn.
- Inkubationstiden är 4-6 dagar i median men kan vara upp till 14 dagar.
- Majoriteten får inga eller lindriga symtom men ett fåtal blir kritiskt sjuka. Mortaliteten bland intensivvårdade patienter är hög (40-60 procent) och orsakas ofta av chock, ARDS och kardiella besvär.
- Behandlingarna är fortfarande experimentella, och studier pågår. Både virusläkemedel (remdesivir, klorokinfosfat) och immunmodulerare (IL-6-hämmare) prövas.

en kohort med en hög medianålder på 64 år. CFR i italienska data var 12,5 procent i åldrarna 70-79 år och 19,7 procent vid 80-89 års ålder, vilket är jämförbart med kinesiska data i dessa åldersintervall [6]. I Sverige är medelåldern 50 år hos diagnostiserade sjukdomsfall, med hittills 1 906 diagnostiserade och 21 rapporterade döda den 22 mars 2020 [9].

CFR har visat sig vara högre hos personer med samsjuklighet, med 10,5 procent för personer med kardiovaskulär sjukdom, 7,3 procent vid diabetes, 6 procent vid kronisk lungsjukdom, 6,0 procent vid hypertension och 5,6 procent vid cancer. Oss vetterligen har rapporterade studier dock inte justerat dessa samsjuklighetsdata för ålder, vilket gör det svårt att dra några säkra slutsatser utifrån dessa observationer. Det finns ingen vetenskaplig evidens i nuläget för att användning av ACE-hämmare, angiotensinreceptorblockerare eller NSAID skulle öka risken för smitta med sars-cov-2 eller påverka utfallet vid covid-19.

Diagnostik

Pågående infektion med sars-cov-2 konfirmeras genom PCR-analys av sekret från nasofarynx (eller svalg). Serologiska test förväntas bli klara och utvärderade inom kort. Dessa test kommer att kunna visa genomgången sars-cov-2-infektion. Detta kommer att bli ett mycket viktigt instrument för att avgöra exempelvis vilken sjukvårdspersonal som varit smittad, för att uppskatta mörkertalet och för att följa epidemins utveckling. Lungpåverkan kan påvisas med datortomografi, som visar förändringar hos 86 procent av patienter med allvarlig covid-19, ofta med »ground glass«-förändringar (56 procent). Även vid lindrigare symtom har man nu sett röntgenologiska fynd [2, 10].

Symtomatisk behandling vid försämring

Non-invasiv ventilation har tidigare använts och utvärderats vid andra viruspneumonier, till exempel mers, influensa och sars [2, 11, 12]. De olika studierna visar en snarlik bild: många förbättras inte utan blir hypoxiska och kräver till slut invasiv ventilation. Non-invasiv ventilation ska användas med försiktighet, och vid utebliven förbättring ska man skyndsamt gå över till invasiv ventilation. Non-invasiv ventilation har en roll vid tidig försämring och lätt försämring i andningen. Vid chock, organpåverkan eller mycket slem har non-invasiv ventilation inte någon plats [2, 11, 12]. Högventilationsgrimmor kan i tidigt skede minska behovet av invasiv ventilation [13]. Både non-invasiv ventilation och högventilationsgrimmor skapar mycket aerosol och ökar därmed även risken för spridning av viruset till vård-

personal. I dessa situationer är det viktigt med rätt skyddsutrustning, munskydd och ventilation.

Steroidbehandling vid viruspneumonier ska generellt inte ges på grund av sämre prognos [14] och förlängd virusreplikation [15, 16]. Huruvida det finns en effekt av peroral steroidbehandling vid covid-19 är i nuläget osäkert [17].

Tillägg av antibiotika som behandling vid svåra covid-19-symtom, som skydd för bakteriell pålagring, har skett i upp till 58 procent av fallen hittills [2]. Nyligen publicerades det även att kombinationsbehandling med azitromycin och hydroxiklorokin var mer effektiv för att minska virusnivåerna än hydroxiklorokin enbart [18].

Farmakologisk behandling

Det finns i dag inga registrerade läkemedel mot covid-19. All behandling är därmed experimentell. Strategin är dels att hämma virusförökningen, dels att hos personer med progredierande lungproblem överväga immunmodulatorer som kan motverka den så kallade cytokinstormen.

Två läkemedel med antiviral effekt på sars-cov-2 in vitro och i djurmodeller är aktuella i Sverige.

Remdesivir är en nukleotidanaloginhibitor av virusets RNA-beroende RNA-polymeraser. Det har ett brett spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive sars-cov och mers-cov [19, 20]. Remdesivir har visats ha effekt mot både sars-cov och mers-cov i musmodeller och apor [21]. Profylaktisk remdesivirbehandling som gavs 24 timmar före infektion förhindrade fullständigt mers-cov-inducerad klinisk sjukdom hos rhesusmakaker, där den starkt hämmade virusförökningen i andningsvävnaderna och förhindrade lungskador. Remdesivirbehandling som initierades 12 timmar efter virusinokulation gav också klara förbättringar med en minskning av kliniska symtom, minskad virusförökning i lungorna och minskade lungskador.

Remdesivir har testats mot ebolavirus på 500 personer utan effekt, men biverkningsbildningen var lindrig. Fem randomiserade kontrollerade studier av covid-19 pågår med både personer med svår och måttlig sjukdomsbild. Utredning pågår (21 mars) vid den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA för att möjliggöra snabbt tillhandahållande av remdesivir till svårt sjuka patienter som inte kan medverka i kliniska prövningar. Flera studier planeras i Sverige, vilka kommer att sjösättas inom kort.

Malaria- och reumatism-läkemedlet klorokinfosfat har in vitro effekt mot sars-cov-2, och icke-verifierade rapporter från Kina anger även effekt in vivo hos människor [22]. Mekanismen anges vara en höj-

ning av endosomalt pH, varvid virus-cellfusionen påverkas, samt även interferens med glykosyleringen av de cellulära receptorerna för sars-cov.

Klorokinfosfat anges också ha effekt på symtom vid covid-19, även om dessa data ännu inte är publicerade på engelska. 15 studier har utförts i Kina, och det anges att klorokinfosfat är signifikant bättre än kontrollbehandlingen för att motverka lunginflammation, förbättra lungbildresultaten, påskynda virusnegativitet och förkorta sjukdomsförloppet. Allvarliga biverkningar av klorokinfosfat noterades inte hos patienterna. I dag används klorokinfosfat hos flertalet svenska patienter som uppvisar måttlig eller svårare sjukdomsbild.

Den största terapeutiska utmaningen är att hantera det kraftiga immunologiska svaret, cytokinstormen, som kan uppträda i framför allt lungorna och som är den allvarligaste orsaken till progress. Tocilizumab (Roactemra) är en monoklonal antikropp som blockerar interleukin 6 (IL-6) och är godkänd för behandling av diverse reumatologiska sjukdomstillstånd. Läkemedlet har använts hos enskilda patienter och inom ramen för studier. En intensiv diskussion pågår om och hur IL-6-hämmare kan användas på bästa sätt, och studier har påbörjats eller är på väg. Tocilizumab ges i form av infusion, i första hand som engångsdos. Ytterligare doser (maximalt 3 stycken) ges enbart efter mycket noggrant övervägande. Studier har även startats med en annan IL-6-hämmare, sarilumab (Kevzara), där 200 mg ges subkutant som engångsdos. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.
Citera som: *Läkartidningen. 2020;117:F3HW*

REFERENSER

1. Wu Z, McGoogan JM. 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*. Epub 24 feb 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648.2.
2. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. Epub 28 feb 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
3. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. Epub 29 jan 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
5. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
6. Livingston E, Bucher K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Italy. *JAMA*. Epub 17 mar 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4344.
7. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. Epub 7 feb 2020. doi: 10.1001/jama.2020.
8. Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. Epub 3 mar 2020. doi: 10.1007/s00134-020-05991-x.
9. Folkhälsomyndigheten. Antal fall av covid-19. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/utbrott/aktuella-utbrott/covid-19/aktuellt-epidemiologiskt-lage/>
10. Inui S, Fujikawa A, Jitsu M, et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship »Diamond Princess« with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020;2(2):e200110.
11. Cheung TM, Yam LY, So LK, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2004;126(3):845-50.
12. Alraddadi BM, Qushmaq I, Al-Hameed FM, et al. Noninvasive ventilation in critically ill patients with the Middle East respiratory syndrome. *Influenza Other Respir Viruses*. 2019;13(4):382-90.
13. Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901003.
14. Póvoa P, Salluh JI. What is the role of steroids in pneumonia therapy? *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(2):199-204.
15. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *Lancet*. 2015;386(9997):995-1007.
16. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(6):757-67.
17. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet*. 2020;395(10223):473-5.
18. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. Epub 20 mar 2020. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
19. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio*. 2018;9(2):e00221-18.
20. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. Epub 24 feb 2020. doi: 10.1074/jbc.AC120.013056.
21. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):222.
22. 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(1):72-3.