

Boks 1

Særlige opmærksomhedspunkter

- I starten af pandemien var der hovedsagelig fokus på at afklare effekt og bivirkninger ved allerede udviklede lægemidler. Der har vist sig at være lægemidler, der også virker ift. at forbedre behandlingsprognosen for indlagte covid-19-patienter.
- Det er endvidere lykkedes at udvikle midler, der specifikt er rettet mod at dæmpe formeringen af SARS-CoV-2-infektionen. Disse antistoffer bremser virusformeringen – især før, og umiddelbart efter smitte – og kan derfor bruges både forebyggende og til at reducere risikoen for sygdomsudvikling til alvorlige stadier hvis man er blevet smittet.
- Nyere midler, der angriber andre dele af virus livscyklus, er under afprøvning. Derfor kan det forventes, at der sker en gradvis udvikling af endnu mere effektive og sikre behandlinger af SARS-CoV-2-infektionen i forhold til den nuværende situation. Det ultimative mål er en behandling, der kan indgives som tablet.

Nærværende beskrivelse af behandling af covid-19 skal bidrage med relevant basisviden og erfaringer, som kan benyttes i forbindelse med arbejdet om fremtidige epidemiforløb. Behandling af senfølger bliver beskrevet i videnspapiret om senfølger.

Behandling af covid-19 i dag

Under epidemien er forskning i behandling samt beskrivelse af behandling, herunder retningslinjer, udgået fra de lægevidenskabelige miljøer. I Sundhedsstyrelsens retningslinjer for håndtering af covid-19 i sundhedsvæsenet er beskrevet håndteringen præhospitalt og på sygehus samt forskellige typer af sygdomsforløb.

Dansk Selskab for Infektionsmedicin har løbende på baggrund af tilgængelig viden udarbejdet retningslinjer for initial diagnostisk og behandling af indlæggelseskrævende covid-19¹. Retningslinjerne beskriver både den understøttende behandling samt mulig behandling med lægemidler såsom iltbehandling, remdesivir, dexametason og interleukin-6-hæmmere, herunder begrænsninger ift. præparaternes indikationsområder (dvs. i hvilke tilfælde behandlingen er relevant). Endvidere beskrives også lægemidler, hvor der ikke er evidens for brug ved covid-19 fx hydroxyklorokin.

I de nuværende retningslinjer fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin er behandling af smittede personer, der endnu ikke er indlagt, udelukkende symptomatisk. Der er et opmærksomhedspunkt vedrørende smittede patienter med dårligt fungerende immunsystem. Disse personer forventes dels at have en nedsat evne til at udvikle beskyttende immunitet ved brug af vacciner, og dels at den nedsatte immunfunktion bevirker, at deres evne til selv at nedkæmpe infektionen er nedsat. Som konsekvens har disse personer en betydeligt øget risiko for at udvikle et alvorligt og langvarigt sygdomsforløb. Det drøftes derfor i de faglige miljøer, hvilke

muligheder der er for at tilføre immunitet (såkaldt passiv immunbehandling) eller på anden måde afbøde konsekvenserne af at blive smittet.

Principper i behandlinger af SARS-CoV-2-infektionen.

Infektionens stadier og de drivende sygdomsfremkaldende biologiske processer

Infektionen har flere stadier, der spænder fra ingen symptomer og til livskritisk covid-19-sygdom, og hvor transition imellem stadierne udviser store inter-individuele forskelle. I de mildere tilfælde, der ikke kræver hospitalsindlæggelse, skyldes symptomerne den pågående virusformering i de øvre luftveje. Lægemidler, der hæmmer virusformering, er effektive i at hindre, at patienter med ingen eller milde symptomer oplever yderligere forværring af sygdommen²⁻⁸. Patienter med moderat covid-19-sygdom, hovedsageligt i form af lungebetændelse, har behov for indlæggelse med henblik på at stabilisere og revertere sygdommen. I denne del af sygdommen bidrager virusformering fortsat til symptomer, om end formeringen nu sker i lungevævet og i blodkar. Desuden ses hos nogle indlagte en uhensigtsmæssig overreaktion af kroppens immunsystem⁹⁻¹⁴.

Behandling af ikke-indlagte patienter

For smittede patienter med ingen eller milde symptomer er behandlingsprincipperne derfor enten ”watch-and-wait” eller påbegyndelse af behandling, der bremser virusformeringen – såkaldte antivirale midler¹⁵. Målet for behandlingen er at hindre indlæggelseskrævende sygdom. Strategien har indtil nu været ”watch-and-wait”, men i takt med, at der udvikles flere og flere effektive antivirale midler, kan sådanne midler med fordel især tænkes brugt til personer, hvor risikoen for transition til mere alvorlig sygdom er høj³⁻⁸. Problemstillingen er dog, at et mindretal af højrisikopatienter faktisk vil kræve indlæggelse selv uden behandling, og derved, at der vil ske en varierende grad af overbehandling. Dette kunne potentiel medføre, at virus udvikler flugtmutationer som, hvis de spredes i befolkningen, vil nedsætte effekten af behandlingen hos de patienter, hvor de ville være gavnlige. Værktøjet til at identificere personer i høj risiko forfines fortsat, og denne proces vil fortsætte med henblik på at minimere risikoen for transition til mere alvorlig sygdom for denne persongruppe.

Behandling af indlagte patienter

Hos indlagte patienter er alvorligheden af sygdommen etableret. De allerede benyttede medicinske interventioner har vist sig i væsentlig grad at accelerere helbredelse og hindre yderligere progression af sygdomsforløbet. Der benyttes som nævnt dels midler, der hæmmer virus formering, og midler, der dæmper det uhensigtsmæssige overreagerende immunrespons. På nuværende tidspunkt findes kun et antiviralt middel, remdesivir¹⁶⁻¹⁷, men mange flere er under udvikling¹⁵, og deres nyttevirkning – enten i tillæg til eller som erstatning for det middel, der bruges for øjeblikket – er under afklaring. Dette er en proces, der vil fortsætte i månederne fremover i takt med, at nye lægemidler designet direkte mod SARS-CoV-2 udvikles. Hvad angår behandling af det overreagerende immunsystem, er der nu undersøgt en lang række midler. Fælles for dem er, at de allerede er udviklede til andre medicinske formål. Stoffer som dexamethason (binyrebarkhormon)⁹, interleukin-6-hæmmere (bremser en specifik del af inflammationen)¹⁰⁻¹³, og hæmmere af andre dele af inflammationsreaktionen (fx hæmmere af Janus Kinase (JAK))¹⁴ har vist at være klinisk effektive. Det fortsatte innovationspotentiale for yderligere at forfine behandlingen af det overreagerende immunsystem er dog beskedent.

Forebyggende behandling

Endeligt skal omtales en egentlig forebyggende medicinsk behandling. Det vil sige, behandling på et tidspunkt, hvor patienten ikke er udsat for smitte. Målet for en sådan behandling er naturligvis at forhindre infektion efter udsættelse for smitte. Vacciner er udviklede til at give denne virkning, og de virker godt. Men ikke alle i befolkningen har et immunsystem, der er tilstrækkelig virksomt til at skabe den immunitet, som vaccinen er designet til at give¹⁸. Til sådanne personer er der nu udviklet antiviral midler i form af forskellige monoklonale antistoffer med en dokumenteret effekt for at hindre covid-19 i at udvikle sig, herunder alvorlig covid-19⁵⁻⁶. De forskellige monoklonale antistoffer bindes til forskellige områder på coronavirus' spikeprotein og kan derfor bruges i kombination med hinanden. Men som ved behandling af mild sygdom (se ovenfor) er udfordringen at identificere, hvilke personer i befolkningen denne medicin skal bruges til. De samme forhold vedrørende identifikation af højrisikopatienter og muligheden for udvikling af flugtmutationer etc. gør sig gældende her, og forventes gradvist afklaret i takt med at disse midler bliver tiltagende tilgængelige.

Nye antivirale midler

Som nævnt er det eneste middel med dokumenteret antiviral virkning remdesivir. Stoffet blev udviklet i 2009 og er afprøvet over for en række andre virusinfektioner uden at have en mærkbar effekt. Fordi remdesivir er undersøgt ved flere virusinfektioner er der stor viden om bivirkningsprofilen. Efter hurtig afprøvning viste midlet sig effektivt til behandling af relativ mild covid-19-lungebetændelse¹⁷. Effekt på dødelighed er omdiskuteret¹⁹. I Danmark er det vist, at forløbet for indlagte patienter forbedres efter indførelse af remdesivir og dexamethason²⁰. Behandlingen gives i fem dage med indsprøjtning én gang dagligt. Efterfølgende forskning har vist, at midlet formentlig ikke har effekt ved alvorlig covid-19, og hvor sygdommen primært skyldes det overreagerende immunsystem og kun sjældent virusformering.

Remdesivir tilhører klassen af antivirale midler kaldet ”polymerase hæmmere”, der virker ved at hæmme funktionen af et enzym, som virus bruger for at formere sig, og bremser derfor virusformeringen (virus polymerase - teknisk kaldet nsp12, RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp)). Midlerne har en moderat antiviral virkning.

Der foregår en enorm indsats med henblik på at udvikle mere effektive antivirale midler, dels indenfor polymerase hæmmer klassen, men også inden for to andre klasser af lægemidler. De første fase 3-forsøg er blevet afsluttede for nogle af dem, mens andre fortsat er i tidlig klinisk afprøvning. De to øvrige prioriterede klasser af midler er:

Fusionhæmmere

Midler, der ved at binde sig til virusoverfladen, bremser virusfusion med den celle, som virus skal trænge ind i for at formere sig. Der er udviklet flere virksomme midler i afsluttende fase 3 forsøg⁵⁻⁸, og flere er på vej. De midler, hvor der er afsluttet fase 3 afprøvning, og som har vist sig at være klinisk effektive og sikre, er såkaldte ”neutraliserende monoklonale antistoffer”. Disse midlers dokumenterede nyttevirkning er ved brug forud for udsættelse af infektion, efter udsættelse, men før symptomdebut, og ved mild sygdom. Deres virkningsvarighed varierer fra

nogle uger for nogle til mellem 6-12 måneder for andre^{21,22}. Der er flere problemstillinger ved deres brug. Primært skal midlerne indsprøjtes i en blodåre (hvilket tager 30-60 min), og der er en (om end lille) risiko for infusionsreaktioner, hvorfor personen skal observeres ca. 2 timer efter endt infusion. I og med behandlingen gives til personer, der ikke er indlagt, udfordres bred brug i befolkningen af det nødvendige omfattende logistiske set-up. Dog forventes det, at administrationsmåden bliver smidigere (injektion i muskelvæv eller under huden og at kunne ske i hjemmet).

Den kliniske effekt af neutraliserende monoklonale antistoffer ved brug blandt indlagte patienter med covid-19 har været kontroversiel. Nylige resultater antyder dog, at der er en klinisk gevinst^{23,24}, også hvis behandlingen gives i kombination med remdesivir, såfremt den indlagte patient endnu ikke selv har været i stand til at udvikle neutraliserende antistoffer. Til gengæld er der indtil videre ikke en dokumenteret effekt, såfremt patienten selv allerede har startet på at udvikle et antistofrespons. Hos sådanne patienter kan behandlingen medføre skadelige virkninger. Disse foreløbige resultater vil blive nærmere undersøgt og afklaret, men er vigtige at være opmærksom på, idet brug af neutraliserende monoklonale antistoffer til indlagte i givet fald vil kræve en personliggørelse af beslutningsprocessen om, hvem der har gavn af behandlingen, afhængig af den enkelte patients biologiske profil. Det er sandsynligt, at disse forhold også gør sig gældende for ikke-indlagte patienter, om end sandsynligheden for påbegyndt immunreaktion er mindre end for indlagte. Forhold vedrørende brug til allerede vaccinerede patienter med klinisk alvorlig gennembrudsinfektion skal også afklares.

En anden central udfordring ved brug af neutraliserende monoklonale antistoffer er, at mutationer i virus spikeprotein, der ses i cirkulation, ophæver den neutraliserende effekt af antistoffer²⁵.

Nedenfor i figur 1 er en oversigt over de forskellige midler, og hvorledes deres neutraliserende virkning påvirkes af forskellige virusvarianter. Denne kortlægning er fortløbende og centralt koordineret²⁶, i og med kortlægningen også bruges til afdekning af mulig reduktion af vaccineeffekt. Vacciner virker ved at stimulere kroppens eget immunsystem til at danne sådanne neutraliserende antistoffer. Konsekvensen, hvad angår, hvorvidt ændringer af virus påvirker den neutraliserende effekt af de monoklonale antistoffer, er, at det er væsentligt, at flere forskellige typer neutraliserende monoklonale antistoffer er tilgængelige, så behandlingen kan tilrettes den enkelte patients behov.

Figur 1

Lægemedler, og hvorledes deres neutraliserende virkning påvirkes af forskellige virusvarianter

↕	BAM ↕	ETE ↕	BAM/ETE ↕	CAS ↕	IMD ↕	CAS/IMD ↕	CIL ↕	TIX ↕	CIL/TIX ↕	SOT ↕
B.1.1.7	1 ₁₀	2.6 ₆	1.3 ₃	1 ₁₁	0.7 ₁₁	1.0 ₄	0.7 ₄	1.6 ₄	0.8 ₄	2.8 ₁₀ ⁺
B.1.351	>100 ₃	>100 ₃	>100 ₃	59 ₁₁	1 ₁₁	1.2 ₄	0.7 ₄	4.9 ₄	1.4 ₄	1 ₈
P.1	>100 ₂	59 ₂	>100	>100 ₅	0.4 ₅	0.6 ₂	0.5 ₂	6.2 ₂	0.7	1.0 ₆
B.1.526	>100	1.4	17	12	1.1	1.2 ₂	-	-	-	0.6
B.1.427/9	>100 ₂	3.3 ₂	7.7	1.3	2.1	1	-	-	-	0.8 ₂
B.1.617	>100	0.8	-	4.1	1	-	-	-	-	0.7
N501Y	1 ₃	2.9 ₇	1	1 ₉	0.8 ₉	1 ₃	1 ₃	1.1 ₃	1.0 ₂	1.6 ₅ ⁺
E484K	>100 ₄	2.7 ₆	17	13 ₁₂	1 ₁₂	1.6 ₅	1.5 ₄	6.4 ₄	2.3 ₂	0.6 ₅
K417N	0.2 ₂	>100 ₅	1	8.9 ₇	0.9 ₅	0.8	0.6 ₃	0.3 ₃	0.4 ₂	0.6 ₄
L452R	>100 ₂	0.9 ₄	7.4	1.2 ₄	2 ₄	1.1 ₂	-	-	-	0.6
N439K	1.3	0.4 ₃	-	0.8 ₄	28 ₅	1.7	-	-	-	0.9 ₃
Y453F	1.8	1.4 ₃	-	74 ₆	1.6 ₅	3.5	-	-	-	1.1
F490S	>100 ₂	1.1 ₂	1	1 ₂	1.4 ₂	1	-	-	-	0.8 ₂
S494P	86 ₂	0.6 ₂	1	4.5 ₃	0.9 ₂	1.1	-	-	-	2 ₂

Neutralization activity against variants and spike mutations

BAM: Bamlanivimab/LY-CoV555
ETE: Etesevimab/LY-CoV016/JS016/CB6
BAM/ETE: Bamlanivimab+Etesevimab
CAS: Casirivimab/REGN10933
IMD: Imdevimab/REGN10987
CAS/IMD: Casirivimab+imdevimab/REGN-COV2
CIL: Cilgavimab/COV2-2130/AZD1061
TIX: Tixagevimab/COV2-2196/AZD8895,
TIX/CIL: Tixagevimab+Cilgavimab,
SOT: Sotrovimab/Vir-7831/S309

absence of color: <3-fold reduced susceptibility
 light blue: 3 to 9.9-fold reduced
 dark blue: ≥10-fold reduced

<https://covdb.stanford.edu>

Protease hæmmere

Disse midler bremser et enzym (teknisk kaldet 3C-like (or Main) protease (3CLpro)), der er afgørende for, at virus kan fuldføre sin livscyklus i den menneskelige celle. Midlerne kan indsprøjtes, men ser ud til også at kunne gives i tabletform. Den kliniske nyttevirkning af midler fra denne klasse af lægemidler er for øjeblikket ikke afklaret i fase 3 forsøg, om end de første resultater fra sådanne forsøg forventes at fremkomme i løbet af 2021.

Andre antivirale midler

Der findes en række midler, der hæmmer andre essentielle trin i virus' livscyklus. Disse midler er fortsat i tidlig klinisk afprøvning¹⁵.

Der ses forskellige symptomer og sygdomsforløb med covid-19. Langt de fleste, der bliver syge, får milde symptomer og bliver raske igen uden behandling, og internationalt betragtes symptomer i op til 4 uger efter start på infektionen som den akutte sygdomsfase, ligesom der er konsensus om, at langt de fleste er helt symptomfrie efter 12 uger²⁷. Nogle personer udvikler slet ingen symptomer ved infektion med ny SARS-CoV-2, dette gælder formentligt primært børn og unge. Der er ikke et specifikt evidensbaseret behandling- eller genoptrænings/rehabiliteringsstilbud til personer med langvarige symptomer eller senfølger ved covid-19, jf., særskilt videnspapir herom.

Referencer:

1. <https://infmed.dk/covid>
2. Taylor-PC, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2021 Jun;21(6):382-393.
3. Chen P, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:229-237.
4. Gottlieb RL, et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viral load in patients with mild to moderate COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:632-644.
5. O'Brian-P, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *N Engl J Med* 2021 doi: 10.1056/NEJMoa2109682. Online ahead of print.
6. Cohen MS, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021 Jul 6;326(1):46-55.
7. Dougan-M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2102685
8. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a neutralizing antibody cocktail, in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384:238-251.
9. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Feb 25;384(8):693-704.
10. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021; 397: 1637–45
11. The REMAP-CAP Investigators et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid19—preliminary report. 2021 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.07.21249390v2> (preprint)
12. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2021 Aug 10;326(6):499-518.
13. Klopfenstein-T, et al. Systematic Review and Subgroup Meta-analysis of Randomized Trials to Determine Tocilizumab's Place in COVID-19 Pneumonia. *Infect Dis Ther* 2021 Sep;10(3):1195-1213.
14. Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 Mar 4;384(9):795-807.
15. Hall-MD et al. Report of the National Institutes of Health SARS-CoV-2 Antiviral Therapeutics Summit. *J Infect Dis*. 2021 Jul 15; 224(Suppl 1): S1–S21.
16. Paules-CI, et al. Remdesivir for the prevention of invasive mechanical ventilation or death in COVID-19 - A post-hoc analysis of the Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 Cohort Data. *Clin Infect Dis* 2021 Aug 11;ciab695. doi: 10.1093/cid/ciab695. Online ahead of print.
17. Beigel-JH, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020 Nov 5;383(19):1813-1826.
18. Corey L. SARS-CoV-2 Variants in Patients with Immunosuppression. *N Engl J Med* 2021 Aug 5;385(6):562-566.
19. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* 2021; 384:497-511.
20. Benfield-T, et al. Improved survival among hospitalized patients with COVID-19 treated with **remdesivir** and dexamethasone. A nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 10;ciab536. doi: 10.1093/cid/ciab536. Online ahead of print.
21. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-sotrovimab-vir-7831-treating-covid-19>
22. Ledford-H. COVID antibody treatments show promise for preventing severe disease. *Nature* 2021 Mar;591(7851):513-514.
23. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. 2021 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1> (preprint)
24. ACTIV-3/TICO Bamlanivimab Study Group, Clinical and Virological Response to a Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with COVID-19. 2021 <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.19.21260559v1> (preprint).
25. Wang P, Nair MS, Liu L, et al. Antibody resistance of SARS-CoV-2 variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* 2021;593:130-135.
26. <https://opendata.ncats.nih.gov/covid19/>
27. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>