



Utprøvende behandling for covid-19 bør foregå i randomiserte studier

DEBATT

MARIUS TRØSEID

E-post: marius.troseid@medisin.uio.no

Marius Trøseid er spesialist i infeksjonsmedisin, overlege og førsteamanuensis ved Klinisk immunologi og infeksjonssykdommer, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLAV LUTRO

Olav Lutro er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonssykdommer, Stavanger universitetssjukehus. Han er leder for Norsk forening for infeksjonsmedisin.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

VIDAR ORMAASEN

Vidar Ormaasen er spesialist i indremedisin og i infeksjonssykdommer og overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Norske infeksjonsmedisinere har laget en kunnskapsoppsummering over antivirale og immunmodulerende legemidler med mulig effekt mot covid-19-infeksjon. Norge har som første land i verden startet inklusjon av pasienter til en WHO-koordinert behandlingsstudie. Inntil resultatene av denne og andre studier foreligger, er denne type behandling å oppfatte som utprøvende og eksperimentell.

Covid-19-pandemien utvikler seg raskt, og flere kolleger, politikere og andre opinionsledere har tatt til orde for å starte med eksperimentell behandling i mangel av bedre alternativer. Donald Trump har foran åpent kamera gått imot sin egen smitteverneksper Anthony Fauci og anbefalt bruk av hydroksyklorokin, til tross for manglende dokumentasjon. Under ebolautbruddet i 2014 ble en rekke medisiner prøvd ut, men på en usystematisk måte, og man satt igjen med lite kunnskap om hva som virket. Vi må unngå å gjenta denne feilen i vår iver etter å hjelpe pasienter med covid-19.

Vi har deltatt i en arbeidsgruppe av norske infeksjonsmedisinere som har utarbeidet en oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter ved covid-19-infeksjon (1). Felles for disse midlene er at de ser ut til å kunne hemme viruset, sars-CoV-2, in vitro og at de er testet ut på mennesker for andre problemstillinger, som malaria, hiv og ebola. For noen av disse midlene har vi lovende data, men foreløpig ingen data som gir støtte for at de virker på kliniske endepunkter ved covid-19.

Ved norske sykehus bør inklusjon til WHO-studien prioriteres, slik at vi raskt kan avklare

om noen av disse midlene virker mot covid-19-infeksjon

Remdesivir er et foreløpig uregistrert legemiddel som opprinnelig ble utviklet mot ebolainfeksjon (2). Det har et bredt spektrum av antiviral aktivitet, også mot respiratoriske koronavirus som sars-CoV og mers-CoV. I makakmodeller med mers-CoV hemmet remdesivir virusreplikasjon og minsket lungeskade hos apene (3). Verdens helseorganisasjon (WHO) har fremhevet legemidlet som ett av de mest lovende mot covid-19. Remdesivir inngår i den WHO-koordinerte behandlingsstudien ved norske sykehus.

Klorokin og hydroksyklorokin har vist seg å blokkere virusinfeksjon i sars-CoV-2 infiserte celler i laboratoriestudier (4). I en mye omtalt fransk studie med kun 20 pasienter ble det rapportert at hydroksyklorokin kan redusere virusbærerskap i nesa. Studien manglet imidlertid en skikkelig kontrollgruppe, og det ble heller ikke rapportert om noen effekt på selve sykdommen, altså viruslungebetennelsen (5). I tillegg må det nevnes at det var 26 inkluderte pasienter som startet behandling, men seks falt bort fra studien av ulike grunner, og seks pasienter fikk behandling også med azitromycin (5). I en systematisk oversiktsartikkel fremheves viktigheten av å inkludere klorokin i kliniske studier av covid-19-infeksjon (6). I Norge vil hydroksyklorokin inngå i den WHO-koordinerte behandlingsstudien ved norske sykehus.

Lopinavir/ritonavir har vært i klinisk bruk i om lag 20 år ved behandling av hiv. Det er påvist in vitro-aktivitet av lopinavir mot både sars-CoV og mers-CoV, men med moderate effekter i de konsentrasjoner som kan forventes å oppnås i klinisk bruk. En helt nylig publisert randomisert åpen studie med 200 pasienter der halvparten fikk lopinavir/ritonavir, viste ingen forskjell i mortalitet, øvrige kliniske endepunkter eller clearance av virus (7). Lopinavir/ritonavir inngår som en av armene i WHO-studien, men er foreløpig ikke planlagt å inngå i den norske delen av studien.

Vår klare anbefaling er at disse medikamentene skal brukes innenfor rammene av kontrollerte studier. Kunnskapsoppsummeringen er et levende dokument som planlegges å bli jevnlig oppdatert i løpet av den pågående pandemien med den til enhver tid tilgjengelige kunnskapen om aktuelle terapimuligheter (1). Vi håper at vi etter hvert kan komme med terapianbefalinger basert på oppdatert kunnskap. Akkurat nå er det opp til oss selv å skaffe til veie denne kunnskapen. Ved norske sykehus bør inklusjon til WHO-studien prioriteres, slik at vi raskt kan avklare om noen av disse midlene virker mot covid-19-infeksjon.

LITTERATUR:

1. Trøseid M, Berdal JE, Mørch K et al. Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19. Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/88a7bed87b85403bb683e743a65034bc/covid-19behandli ng240320-med-logo.pdf> Lest 31.3.2020.
2. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293–303. [PubMed][CrossRef]
3. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL et al. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med* 2017; 9. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653. [PubMed][CrossRef]
4. Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–71. [PubMed][CrossRef]
5. 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* 2020; 55. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949. [PubMed][CrossRef]
6. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020 doi: 10.1016/j.jcrrc.2020.03.005.

[PubMed][CrossRef]

7. Cao B, Wang Y, Wen D et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. N Engl J Med 2020; 382. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 1. april 2020. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0282

Mottatt 29.3.2020, godkjent 31.3.2020.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no