

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210021

# Behandling af indlæggelseskrævende COVID-19

Klaus Nielsen Jeschke<sup>1, 2</sup>, Nanna Reiter<sup>3, 4</sup>, Anne-Mette Hvas<sup>5, 6, 7</sup>, Bodil Steen Rasmussen<sup>4, 8, 9</sup>, Ejvind Frausing Hansen<sup>1, 2</sup>, Kristoffer Marså<sup>2, 10, 11</sup>, Ulla Møller Weinreich<sup>2, 9, 12</sup>, Michael Pedersen<sup>13, 14</sup>, Marie Helleberg<sup>15, 16</sup>, Robert Winding<sup>4, 17</sup>, Ole Kirk<sup>15, 16, 18</sup> & Michael Dalager-Pedersen<sup>9, 16, 19</sup>

1) Lungemedicinsk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital, 2) Dansk Lungemedicinsk Selskab, 3) Intensiv Terapi Afsnit, Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 4) Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin, 5) Blodprøver og Biokemi, Aarhus Universitetshospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Health, Aarhus Universitet, 7) Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 8) Anæstesi og Intensivafdeling, Aalborg Universitetshospital, 9) Klinisk Institut, Aalborg Universitet, 10) Lindrende Behandling, Herlev og Gentofte Hospital 11) Dansk Selskab for Palliativ Medicin, 12) Lungemedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital, 13) Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Amager og Hvidovre Hospital, 14) Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, 15) Infektionsmedicinsk Afdeling, Rigshospitalet, 16) Dansk Selskab for Infektionsmedicin, 17) Anæstesi og Intensiv, Hospitalsenheden Vest, 18) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 19) Infektionsmedicinsk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Ugeskr Læger 2021;183:V01210021

Ved begyndelsen af COVID-19-epidemien i Danmark eksisterede der ingen standard of care for medicinsk behandling af COVID-19, men der forelå en række praktiske erfaringer og et stort antal mindre studier fra især Kina og Italien.

I denne artikel giver seks videnskabelige selskaber forslag til behandlingen af patienter med COVID-19 under indlæggelse med særlig fokus på respirationsunderstøttende og medicinske behandlinger, intensiv terapi, forebyggelse af venøse tromboemboliske tilfælde og palliativ behandling.

### HOVEDBUDSKABER

- Hypoksisk respirationssvigt er den hyppigste årsag til hospitalsindlæggelse med COVID-19.
- Den understøttende behandling består af ilt, kontinuerlig positive airway pressure, high-flow nasal cannula og brug af respirator.
- Den medikamentelle behandling af COVID-19 er antiviral i form af remdesivir og immundæmpende i form af kortikosteroid

### ILT OG RESPIRATIONSUNDERSTØTTENDE BEHANDLING

Respirationssvigt er den hyppigste årsag til hospitalsindlæggelse med COVID-19, og sværhedsgraden af hypoksien er en væsentlig prædiktør for død under indlæggelse. Hjørnestenen i den understøttende behandling er ilt, og ved progredierende respirationsinsufficiens kan der anvendes high flow nasal cannula (HFNC) og kontinuerlig positive airway pressure (CPAP). Noninvasiv ventilation (NIV) er et tilbud til enkelte patienter med hyperkapnisk respirationssvigt som følge af kritisk COVID-19 eller ved koeksisterende lungesygdom, hvis

intubation ikke er indiceret.

### **Iltbehandling**

Formålet med iltbehandlingen er at øge fraktionen af ilt i inspireret luft ( $FiO_2$ ) for at kompensere for ventilations-perfusions-mismatch og nedsat ilt diffusion. Den opnåede  $FiO_2$  afhænger af, om der anvendes nasalkateter, maske, CPAP, HFNC eller respirator, samt af patientens respirationsmønster. Ved et nasalkateter øges  $FiO_2$  med 4% for hver liter ilt ved flow under 5 l/min. Den øvre  $FiO_2$ -grænse ved åbne systemer er 60% og svarer til 15 l ilt/min.  $FiO_2 > 60\%$  kræver 37 °C varmfugtet HFNC med flow 30-60 l/min eller et semilukket system i form af tætsluttende maske til CPAP eller NIV.

British Thoracic Society og Sundhedsstyrelsen anbefaler, at man ved akut iltbehandling tilstræber perifert målt iltmætning ( $SpO_2$ ) med pulsoximetri i intervallet 94-98% for at undgå skadelige effekter af ilt og sikre vævsoxygenation. Der er konsensus om, at dette også bør gælde ved COVID-19 [1, 2]. Ved fulminant lungesvigt kan det være nødvendigt at acceptere en lavere  $SpO_2$ , dog bør man tilstræbe mindst 90%. For gravide kvinder er  $SpO_2$ -mål altid 94-98% og for patienter med KOL 88-92%.

### **High-flow nasal cannula**

HFNC kan overvejes til behandling af respiratorisk hypoksisk svigt hos patienter med COVID-19, og ved svær sygdom er der påvist en reduktion i intubationsraten [3, 4]. Partikelemissionen er begrænset ved HFNC og andre varmtvandsfugtere, som genererer temperatur på 37 °C og har opvarmet tubesystem [5-7]. Der anbefales brug af filtering face piece (FFP)2/FFP3-masker ved flow > 30 l/min.

### **Kontinuerlig positive airway pressure**

Principielt skelnes der mellem intermitterende CPAP (iCPAP), og kontinuerlig CPAP (kCPAP). Effekten af CPAP er kun til stede, mens behandlingen gives, hvorfor kCPAP anbefales frem for iCPAP, dog skal patienten tillades pauser. CPAP har størst effekt på overlevelsen, hvis behandlingen iværksættes inden for de første fire dage af indlæggelsen [8]. Patienter, som behandles med kCPAP, skal være vågne og hæmodynamisk stabile, og de skal være overvåget. kCPAP anbefales ved manglende effekt af 10-15 l ilt givet i nasalkateter eller maske. Initialt anvendes et tryk i intervallet 8-12 cm  $H_2O$ , og herefter tilpasses trykket afhængigt af effekt og komfort for patienten [9, 10]. Tryk > 15 cm  $H_2O$  bør ikke anvendes. Behandlingen aftrappes ved gradvis reduktion af trykket og tiltagende længere pauser. Ved CPAP-behandling anbefales personalet at anvende FFP2/FFP3-masker [10].

### **Hvornår bruges high-flow nasal cannula og hvornår bruges kontinuerlig positive airway pressure?**

Målet med den respirationsunderstøttende behandling er at opnå den ønskede iltmætning. Hvis dette ikke opnås med nasal iltbehandling alene, kan skift til HFNC eller kCPAP overvejes. Disse behandlinger har ikke været sammenlignet direkte i studier, og valget af modalitet afhænger derfor i høj grad af lokal ekspertise.

Behandlingerne bør foregå på afdelinger med erfaring i at udføre dem. Vi afventer resultater fra en række randomiserede, kontrollerede studier, bl.a. »Randomised evaluation of COVID-19 therapy – respiratory support« (RECOVERY-RS), der vil give mere solide data for, hvilken behandlingsmodalitet der er bedst.

### **Respiratorbehandling og ekstrakorporal membranoxxygenation**

Hvis iltbehandling på åbne systemer ikke er tilstrækkelig, skal det vurderes om, der er indikation for respiratorbehandling. Det er i den forbindelse vigtigt, at behandlingsniveauet for den enkelte patient med COVID-19 afklares så tidligt som muligt og gerne allerede ved indlæggelse på hospital, idet patienten skal have en potentiel reversibel tilstand for at kunne tilbydes intensiv terapi.

Patienter med COVID-19 og behov for respiratorbehandling har et moderat til svært hypoksisk lungesvigt, og

dødeligheden er 30-40% [11]. Mhp. at minimere skaden på det inflammærede lungevæv følges anbefalingerne for lungeprotektiv ventilation [12]. Ved et svært hypoksisk svigt kan iltningen optimeres ved bugleje [13], inhalation af vasodilaterende midler og fuldt kontrolleret ventilation, hvor patienten er tungt sederet og relaxeret [12]. Ved et intraktable hypoksisk lungesvigt kan man tilbyde ekstrakorporal membranoxygenation (ECMO) til udvalgte patienter med COVID-19, idet alder og grad af komorbiditet har betydning for prognosen [14]. Behandlingen tilbydes på ECMO-centrene på Aarhus Universitetshospital og Rigshospitalet.

### BEHANDLING MED LÆGEMIDLER

Der tilbydes behandling med remdesivir og dexamethason til patienter med hypoksisk COVID-19 (Tabel 1). Der er ingen eller skadelig effekt af lopinavir/ritonavir, interferon 1-beta, hydroxychloroquin, og azithromycin [15]. For nuværende bør anden medikamentel behandling end remdesivir, steroid og tromboseprofylakse kun gives i protokolleret regi.

**TABEL 1** Kriterier for behandling og dosering af remdesivir og dexamethason. For begge medikamenter gælder, at SARS-CoV-2-infektion skal bekræftes ved luftvejsprøve, og at behandlingen seponeres ved udskrivelse.

	Remdesivir	Dexamethason
Kriterier for behandling	Alder $\geq$ 12 år Symptomvarighed $\leq$ 12 dage Perifer iltmætning $\leq$ 94% uden ilttilskud <sup>a</sup> Eller Behov for ilttilskud og lungeinfiltrat <sup>b</sup>	Perifer iltmætning $\leq$ 94% uden ilttilskud <sup>a</sup> Eller Behov for ilttilskud og lungeinfiltrat Eller Behov for mekanisk ventilation eller ECMO
Behandling		
Dosering	200 mg i.v. 1. dag og 100 mg derefter <sup>b</sup>	8 mg i.v. eller 6 mg p.o. <sup>d</sup>
Varighed	5 dage <sup>c</sup>	10 dage

ECMO = ekstrakorporal membranoxygenation; i.v. = intravenøst; p.o. = peroralt.

a) Hensyntagen til patientens habituelle iltmætning.

b) Behandling startes ikke hos patienter, som allerede er i respirator/ECMO. For patienter i respirator seponeres remdesivir ved tegn på bivirkninger.

c) Kan i særlige tilfælde forlænges til 10 dage ved svær immunsuppression.

d) Ved i.v.-dosering gives Dexavit 8 mg  $\approx$  7,2 mg dexamethason, ved graviditet erstattes dexamethason af i.v.-hydrocortison 100 mg  $\times$  2 eller tabl. prednisolon 40 mg dgl.

Remdesivir hæmmer viral RNA-afhængig RNA-polymerase. I Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1, et randomiseret, dobbeltblindet studie, undersøgte man remdesivir versus placebo i ti dage hos 1.062 hospitalsindlagte patienter med COVID-19 [16]. Remdesivir forkortede mediantiden til klinisk bedring fra 15 til ti dage, rate ratio for bedring: 1,29 (95% konfidens-interval (KI): 1,12-1,49). Forskellen var mest udtalt for undergruppen af patienter, som havde behov for ilttilskud, men ikke HFNC/NIV eller respirator ved randomiseringen, hvor der ikke var nogen forskel på remdesivirbehandling og placebo. I et opfølgende randomiseret studie med 402 indlagte, hypoksiske patienter med COVID-19 fandt man på dag 14 ingen sikker forskel i klinisk status på, om remdesivir var blevet givet i fem eller ti dage [17]. I et andet randomiseret studie med 596 indlagte patienter uden hypoksi forbedrede remdesivir ikke klinisk status målt på dag 11 [18]. I WHO's SOLIDARITY-studie og en ledsagende metaanalyse fandt man ikke effekt af remdesivir på mortalitet ved COVID-19, og WHO råder derfor ikke til at bruge remdesivir som led i standardbehandling [15]. De fleste lande tilråder

dog stadig remdesivirbehandling til patienter med hypoksisk COVID-19, primært pga. tegn til hurtigere bedring og mulig reduktion i mortalitet hos disse patienter [16].

Kortikosteroidbehandling er undersøgt i flere randomiserede studier, hvor man i det største, »Randomised evaluation of COVID-19 therapy«, hos 6.425 indlagte patienter undersøgte behandling med dexamethason 6 mg dagligt i op til ti dage versus placebo [19]. Dexamethason nedsatte risikoen for død inden for de første 28 dage (rate ratio: 0,83; 95% KI: 0,75-0,93) med størst effekt blandt patienter i respirator (rate ratio: 0,64; 95% KI: 0,51-0,81) og ingen gavnlige effekt, men måske tendens til skadelig effekt ved ikkehypoksisk COVID-19. I en WHO-metaanalyse af otte studier havde kortikosteroid effekt hos kritisk syge patienter med COVID-19 med relativ risiko for død inden dag 28 på 0,80 (95% KI: 0,70-0,92) og 87 færre dødsfald pr. 1.000 behandlede [20]. Kortikosteroid har mangfoldige fysiologiske effekter, og steroidbehandling bør bl.a. medføre kontrol af blodglukose og glykeret hæmoglobin.

## FOREBYGGELSE AF VENØS TROMBOEMBOLI

Indlæggelseskrævende COVID-19-infektion er forbundet med en øget risiko for primært venøs tromboemboli (VTE) [21]. Risikoen er korreleret til sværhedsgrad, og især har intensivt syge patienter med COVID-19 haft øget trombooserisiko [22-24]. I et dansk registerstudie fandt man, at risikoen for VTE hos patienter med COVID-19 var sammenlignelig med risikoen hos andre indlagte patienter, og hos patienter, som havde COVID-19 og var indlagt på en intensivafdeling, fandtes en højere forekomst af blødning end af VTE [25]. Koagulationsforstyrrelser er forbundet med øget risiko for død ved COVID-19-infektion [26]. Evidensen er således ikke entydig, og vi afventer fortsat resultater fra en række randomiserede, kontrollerede studier til kvalificering af den tromboprophylaktiske strategi. Vi anbefaler, at man følger vejledningen fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase [27]. Patienter, som er indlagt pga. COVID-19, tilbydes farmakologisk tromboseprofylakse med lavmolekylærvægtheeparin i form af inj. dalteparin 5.000 IE, tinzaparin 4.500 IE eller enoxaparin 40 mg dagligt. Dosis fordobles for patienter indlagt i intensivt regi.

## PALLIATIV BEHANDLING

Palliation er behandling af alvorligt syge patienter med det formål at give bedst mulighed for et værdigt liv og en værdig død trods livstruende sygdom. Afklaring af behandlingsniveau anbefales for alle sårbare og kronisk syge patienter med COVID-19 [28].

Kommunikation mellem patienter, pårørende og personale er centralt i palliativ behandling af patienter med COVID-19, og dette indebærer løbende orientering om sygdommens udvikling. I samtaler med patienter i akut krise skal fokus flyttes fra følelseskaos til struktur og plan. Hvis forholdene tillader det, skal man vise sit ansigt, mens man præsenterer sig.



Patient på intensivafdeling med respirationssvigt som følge af COVID-19. Foto: Amager og Hvidovre Hospital

Personalet bør dagligt screene for symptomerne dyspnø, angst og delirium. Farmakologisk kan der anvendes opioider til behandling af dyspnø, 2,5 mg morfin indgivet subkutant (s.c.) ved behov (p.n.) [29], benzodiazepiner mod angst f.eks. midazolam 1-2,5 mg s.c. p.n., haloperidol eller olanzapin mod delirium 2 mg, respektive 2,5 mg s.c. p.n. Doser justeres efter almentilstand og effekt. Det anbefales, at der samarbejdes med eksperter i specialiseret palliation.

Personalet yder omsorg for sårbare patienter og pårørende i følelsesmæssig krise. Dette kræver faglighed og menneskeligt overskud, og personalet bør derfor tilbydes fortløbende undervisning og supervision [30].

## KONKLUSION

Behandlingen af patienter, som har COVID-19 og behov for indlæggelse, der primært skyldes hypoksisk respirationssvigt, består af ilterapi, remdesivir, dexamethason og tromboseprofylakse. Patienter, der ikke responderer på disse behandlingstiltag, kan tilbydes CPAP, HFNC, respiratorbehandling og ultimativt ECMO. Behandlingen bør foregå i et tæt multidisciplinært samarbejde. Både nationalt og internationalt forskes der i udvikling af nye lægemidler til behandling af COVID-19. Antallet af publikationer relateret til COVID-19 er hastigt voksende, og man kan som kliniker holde sig orienteret via de faglige selskabers hjemmesider, hvor guidelines løbende opdateres.

**Korrespondance** *Michael Dalager-Pedersen*. E-mail: midp@rn.dk

**Antaget** 2. februar 2021

**Publiceret på Ugeskriftet.dk** 1. marts 2021

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2021;183:V01210021

## SUMMARY

### Clinical management of hospitalised patients with COVID-19

Klaus Nielsen Jeschke, Nanna Reiter, Anne-Mette Hvas, Bodil Steen Rasmussen, Ejvind Frausing Hansen, Kristoffer Marså, Ulla Møller Weinreich, Michael Pedersen, Marie Helleberg, Robert Winding, Ole Kirk & Michael Dalager-Pedersen

Ugeskr Læger 2021;183:V01210021

COVID-19 is the infectious disease caused by SARS-CoV-2. This is a review of the current treatment strategies available for patients with COVID-19 during hospital admission. Patients requiring hospitalisation frequently suffer from respiratory failure and may require oxygen therapy. Insufficient response to oxygen may be an indication, that other modalities such as high-flow nasal cannula, continuous positive airway pressure or mechanical ventilation are needed. The only medical treatments currently being used are remdesivir and dexamethasone.

## REFERENCER

1. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72:ii1-90.
2. National klinisk retningslinje for iltbehandling til den akut syge voksne patient. Sundhedsstyrelsen, 2019.
3. Patel M, Gangemi A, Marron R et al. Use of high flow nasal therapy to treat moderate to severe hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *medRxiv* 2020;2020.05.22.20109355.
4. Geng S, Mei Q, Zhu C et al. High flow nasal cannula is a good treatment option for COVID-19. *Hear Lung* 2020;49:444-5.
5. Hui DS, Chow BK, Lo T et al. Exhaled air dispersion during high-flow nasal cannula therapy versus CPAP via different masks. *Eur Respir J* 2019;53:1802339.
6. Hui DSC, Chan MTV, Chow B. Aerosol dispersion during various respiratory therapies: a risk assessment model of nosocomial infection to health care workers. *Hong Kong Med J* 2014;20:(suppl 4):9-13.
7. Jermy MC, Spence CJT, Kirton R et al. Assessment of dispersion of airborne particles of oral/nasal fluid by high flow nasal cannula therapy. *medRxiv* 2020;2020.05.14.20102517.
8. Ashish A, Unsworth A, Martindale J et al. CPAP management of COVID-19 respiratory failure: a first quantitative analysis from an inpatient service evaluation. *BMJ Open Res* 2020;7: e000692.
9. Managing the Respiratory care of patients with COVID-19. Italian Thoracic Society and Italian Respiratory Society, 2020:1-17.
10. Kofod LM, Jeschke KN, Krogh-Madsen R et al. Kontinuerlig CPAP til patienter med COVID-19. *Ugeskr Læger* 2020;182:V05200358.
11. Haase N, Plovsing R, Christensen S et al. Characteristics, interventions, and longer term outcomes of COVID-19 ICU patients in Denmark – a nationwide, observational study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2021;65:68-75.
12. Claesson J, Freundlich M, Gunnarsson I et al. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:286-97.
13. Guérin C, Reigner J, Richard JC et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*

- 2013;368:2159-68.
14. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020;396:1071-8.
  15. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo et al. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 – interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med* (online 2. dec 2020).
  16. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – final report. *N Engl J Med* 2020;383:1813-26.
  17. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in patients with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:1827-37.
  18. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ et al. Effect of remdesivir vs standard care on clinical status at 11 days in patients with moderate COVID-19. *JAMA* 2020;324:1048-57.
  19. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 – preliminary report. *N Engl J Med* (online 17. jul 2020).
  20. Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. World Health Organization, 2020.
  21. Mackman N, Antoniak S, Wolberg AS et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients infected with SARS-CoV-2 and other pandemic viruses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:2033-44.
  22. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18:1995–2002.
  23. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020;46:1089-98.
  24. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;191:145-7.
  25. Dalager-Pedersen M, Lund LC, Mariager T et al. Venous thromboembolism and major bleeding in patients with COVID-19: a nationwide population-based cohort study. *Clin Infect Dis* (online 5. jan 2021).
  26. Tang N, Li D, Wang X et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18:844-7.
  27. Forebyggelse og behandling af trombose og blødning hos COVID-19-patienter. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase, 2020
  28. Janssen DJA, Ekström M, Currow DC et al. COVID-19: guidance on palliative care from a European respiratory society international task force. *Eur Respir J* 2020;56:2002583.
  29. Aabom B, Bendstrup E, Sjøgren P et al. Opioider mod refraktær dyspnø i palliativ fase. *Ugeskr Læger* 2020;182:V04200225.
  30. Marsaa K, Mendahl J, Heilman H et al. Pride and uncertainty. *J Hosp Palliat Nurs* 2021;21:21.