

# Vejledning for behandling af voksne patienter med COVID-19 indlagt på intensiv afdeling

*Version 3*

*22. marts 2021*

Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Terapi

## Indhold

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. FORORD OG FORMÅL .....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>2. FORKORTELSER .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>3. DEFINITIONER OG MÅLGRUPPE .....</b>  | <b>4</b>  |
| <b>4. BAGGRUND .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>5. VISITATION TIL INTENSIV AFDELING OG HÅNDTERING AF PATIENTER MISTÆNKET FOR COVID-19 .....</b> | <b>5</b>  |
| <b>6. INITIAL UDREDNING FOR COVID-19 .....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>7. BEHANDLING .....</b>   | <b>7</b>  |
| CNS .....  | 7         |
| RESPIRATORISK .....  | 8         |
| CIRKULATORISK .....  | 12        |
| ABDOMINALT .....   | 13        |
| RENALT .....   | 14        |
| MIKROBIOLOGISK .....   | 14        |
| KOAGULATION .....  | 15        |
| FARMAKOLOGISK BEHANDLING .....   | 17        |
| <b>8. INTERESSEKONFLIKTER .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>9. REFERENCER .....</b>   | <b>20</b> |

## **1. Forord og formål**

Formålet med denne vejledning er at skabe en overordnet behandlingsstrategi for patienter indlagt på intensiv afdeling grundet COVID-19. Disse patienter præsenterer sig forskelligt, hvorfor behandlingen skal tilrettes den enkelte patient. Behandlingen af patienter med COVID-19 vil ændres i takt med opnåelse af viden og evidens på området. Denne viden kan kræve modifikationer i behandlingen.

Denne vejledning er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Udvalget For Intensiv Medicin, Dansk Selskab for Anæstesi og Intensiv Medicin.

Arbejdsgruppens medlemmer: Klaus Markussen, Robert Ravnholt Winding, Thomas Strøm, Lise Fonsmark, Steffen Christensen, Bodil Steen Rasmussen, Jonas Nielsen, Ulrik Skram, Meike Tomesch Behzadi, Morten Bestle, Nicolai Haase, Christoffer Grant Sølling, Klaus Tjelle Kristiansen og Nanna Reiter.

## 2. Forkortelser

ACE = Angiotensin Converting Enzyme  
APTT = Activated Partial Thromboplastin Time  
BMI = Body Mass Index  
COVID-19 = Corona Virus Disease 2019  
CRP = C-Reaktivt Protein  
D + R = Dyrkning og Resistensundersøgelse  
DIC = Disseminated Intravascular Coagulation  
ECMO = Extracorporeal Membrane Oxygenation  
G-I = Gastro Intestinal  
HRCT = High Resolution Computed Tomography  
IL = Interleukin  
LDH = Lactat Dehydrogenase  
LUS = Lung Ultra Sound  
MAS= Makrofag Aktiverings Syndrom  
MERS = Middle East Respiratory Syndrome  
NKR = National Klinisk Retningslinje  
PCR = Polymerase Chain Reaction  
PCT = Procalcitonin  
RAAS = Renin-Angiotensin-Aldosteron System  
RNA = Ribonukleinsyre  
RRT = Renal Replacement Therapy  
RS virus = Respiratorisk Syncytial virus  
TTE = Transthoracal Ekkocardiografi  
SARS = Severe Acute Respiratory Syndrome  
VTE = Venøs Tromboemboli

### 3. Definitioner og målgruppe

Denne vejledning gælder voksne patienter indlagt på intensiv afdeling med mistanke om eller påvist Corona virussygdom 2019 (COVID-19) forårsaget af Severe Adult Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2).

### 4. Baggrund

SARS-COV-2 var i december 2019 årsag til en ophobning af nye pneumonitilfælde i Wuhan, Kina. Virus formodes at stamme fra flagermus. Februar 2020 fik sygdommen navnet COVID-19. I svære tilfælde kan COVID-19 medføre viral pneumoni, som hos nogle patienter progredierer til COVID-19 akut respiratorisk syndrom med behov for respirationsunderstøttende behandling.

Virus har siden spredt sig til hele verden, og WHO erklærede d. 11. marts 2020 udbruddet af COVID-19 for en pandemi.

COVID-19 manifesterer sig forskelligt fra person til person. De fleste vil opleve milde eller moderate symptomer og vil komme sig uden behov for indlæggelse. De hyppigste symptomer er feber, tør hoste og træthed. Mindre hyppigt forekommer myalgier, halssmerter, diarré, hovedpine, tab af smags- og lugtesans og udslæt eller misfarvning af fingre og tæer. Svære symptomer er dyspnø, brystsmerter og tab af stemme.

Per primo maj 2020 har Statens Seruminstitut på baggrund af antistofundersøgelser i befolkningen anslået, at 70.000 mennesker i DK har været smittet med SARS-CoV-2, hvilket har medført en mortalitet på lidt under 1% og en risiko for at komme på intensivafdeling på ca. 0,4%.<sup>1</sup>

Mortaliteten blandt de diagnosticerede med COVID-19 er væsentligt højere og varierer fra land til land afhængig af testkapaciteten. Mortaliteten blandt danske patienter på intensivafdeling ligger på 35-40%, hvilket er lidt lavere end tilsvarende rapporter fra Kina, Italien, New York og England, hvor sundhedsvæsnen har været mere belastet end i Danmark.<sup>2-5</sup>

SARS-COV-2 er en RNA-virus. Smittevejen er dråbe-, direkte og indirekte smitte. Virus har affinitet til ACE-2 enzymet, hvorved virus får adgang til cellen. ACE-2 optræder således som receptor for SARS-COV-2.

ACE-2 enzymet er rigt præsenteret i en lang række væv, herunder luftvejsepithel. ACE-2's vanlige funktion er regulering af renin-angiotensin-aldosteron systemet (RAAS), hvor det medvirker til nedregulering af angiotensin I+II.<sup>6</sup>

Når virus inficerer cellen, benytter den cellens enzymsystemer til virusreplikation. Udover direkte celledysfunktion ved infektion vil virus også blokere ACE-2, der derved mister sin funktion som modregulerende enzym i RAAS. Der er påvist opregulering af angiotensin 2-koncentrationen ved

COVID-19 infektion. Dette kan være den medvirkende årsag til udvikling af extrapulmonale komplikationer ved COVID-19.<sup>6</sup>

COVID-19 patienter, der indlægges på intensiv afdeling, præsenterer sig primært med akut respirationsinsufficiens i et ARDS-lignende billede med behov for respirationsunderstøttende behandling, men andre organsvigt kan være tilstede tidligt i forløbet. Kardielle og renale komplikationer er de hyppigste.

I skrivende stund findes ingen specifik behandling af COVID-19. Patienter med COVID-19 infektion behandles symptomatisk. Dette gør sig også gældende for patienter indlagt på intensiv afdeling.

Dette er en komprimeret behandlingsvejledning for patienter indlagt på intensiv afdeling på grund af COVID-19. Udgangspunktet er, at COVID-19 patienter skal behandles efter vanlige retningslinjer for kritisk syge patienter, som derfor opsummeres med vægt på hyppige komplikationer og fokusområder ved COVID-19. Vejledningen tager så vidt muligt udgangspunkt i evidensbaserede behandlingsprincipper. Hvor andet ikke er specifikt nævnt, er der tale om anbefalinger baseret på "expert opinion". Patienterne præsenterer sig forskelligt, og den multimodale behandling vil bero på en lægelig vurdering.

## **5. Visitation til intensiv afdeling og håndtering af patienter mistænkt for COVID-19**

Indlæggelse på intensiv afdeling sker efter aftale mellem den henvisende afdelings og intensiv afdelings ansvarshavende speciallæge.<sup>7</sup> Behandlingsniveauet bør afklares tidligt i forløbet, og det vil være hensigtsmæssigt at udarbejde visitationskriterier baseret på lokale forhold.

Der bør forefindes lokale retningslinjer for de akutte tilfælde, hvor intensiv afdelings behandlingskapacitet overskrides. Der arbejdes tværregionalt på en visitationsretningslinje til brug for nationale beredskabssituationer.<sup>8</sup>

Under hensyntagen til optimal udnyttelse af de til rådighed værende ressourcer har intensivafdelingens læger det endelige visitationsansvar og -ret. I overensstemmelse hermed kan patienterne udskrives fra intensiv afdeling til stamafdelingen efter intensivlægens beslutning.<sup>7</sup>

Patienter med irreversibel terminal sygdom kan alene tilbydes ophold på intensiv afdeling, såfremt der på intensiv afdeling kan tilbydes en effektiv palliation, som ikke kan gennemføres andetsteds.

Yderligere information om håndtering af patienter mistænkt for COVID-19 kan findes i Sundhedsstyrelsens "Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet", hvor seneste version kan downloades via dette link: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2020/retningslinjer-for-haandtering-af-covid-19>

Infektionsmedicinske retningslinjer, herunder retningslinjer for brug af værnemidler kan tilgås via Statens Serum Instituts hjemmeside: <https://hygiejne.ssi.dk/retningslinjer/infektionshygiejniske-retningslinjer-for-covid-19>

## 6. Initial udredning for COVID-19

Mikrobiologi:

- PCR for SARS-CoV-2. Covid-19 diagnosen bekræftes ved PCR undersøgelse på relevant prøvemateriale: svælgpodning og trachealsekret. Ved negativ PCR for SARS-CoV-2 og stærk mistanke om COVID-19 (efter eksponering, klinisk billede, biokemi og billeddiagnostik) skal patienten forblive isoleret og undersøgelse for COVID-19 gentages
- Trachealsekret til D+R, atypiske og influenza A/B + RS virus på indikation
- Urindyrkning
- Bloddyrkning

Blodprøver:

- Infektionstal: CRP, leukocytter + differentialtælling og evt. PCT
- Levertal incl. LDH
- Creatinin, carbamid, natrium og kalium
- Ferritin, D-Dimér
- Evt. troponiner og pro-BNP
- Trombocytter og INR
- Blodglucose
- Arteriel blodgasanalyse

Billeddiagnostik:

- Rtg. af thorax
- HRCT/CT af thorax kan overvejes for mere detaljeret diagnostik af sygdommens udbredning og eventuelle komplikationer
- CT af thorax med kontrast ved mistanke om pulmonal emboli/trombose

Yderligere diagnostik:

- EKG
- Transthoracal ekkocardiografi (TTE) specielt ved cirkulatorisk instabilitet og/eller mistanke om hjertesidigt svigt
- LUS er anvendeligt til at følge sygdommens udvikling bedside og opspore komplikationer med lav risiko for smittespredning.

## 7. Behandling

Dette afsnittet om behandling er inddelt efter organsystemer ud fra den nuværende viden på området.

Der foreligger endnu ingen evidens for en specifik medicinsk behandling af COVID-19, og behandlingen er derfor primært understøttende. Multiple igangværende eller planlagte kliniske studier med lægemidler til behandling af COVID-19 afventes. I afsnittet *Farmakologisk* er en beskrivelse af aktuelle adjuverende behandlinger med dexamethason, remdesivir og tocilizumab.

### CNS

Sedation til kritisk syge patienter med COVID-19 følger de samme retningslinjer som for andre kritisk syge patienter, der modtager mekanisk ventilation.

I den mest akutte fase, hvor livreddende behandling pågår, må sedationsniveauet afpasses så patienten tåler høje respiratorindstillinger herunder buglejeventilation.

Efter den mest akutte fase bør man dagligt vurdere sedationsbehovet og hurtigst muligt tilrette det til det absolut minimale. Det overordnede mål er en vågen, veltilpas og relevant kommunikerende patient, som kan mobiliseres og træne. Målet opnås ved en systematisk målrettet indsats mod hyppigt forekommende ubehag i forbindelse med kritisk sygdom såsom angst, abstinenser, delirium, dyspnø, smerter, tørst m.v.

Som anført i den nationale sedationsvejledning: "Brugen af sedation bør være vejledt af specifikke mål for sedationsdybde ved brug af en valideret sedationsscore, og der bør udføres daglig standardiseret vækning ved en såkaldt "Wake-up test" med revurdering af det fortsatte sedationsbehov."<sup>9</sup>

Manglende fokus på at udtrappe kontinuerlig sedation kan betyde forlænget tid i respirator og øget risiko for delirium.<sup>10;11</sup>

I øvrigt henvises til den nationale sedationsinstruks på DASAIM's hjemmeside.<sup>9</sup>

Som det ses ved andre virale infektioner, kan SARS-CoV-2 også inficere CNS. I en del tilfælde har patienterne debuteret med neurologiske symptomer som tab af lugtesans eller apopleksi. Andre neurologiske symptomer der er beskrevet i forbindelse med COVID-19 er svingende bevidsthedsniveau, hovedpine og opkastning. I sjældnere tilfælde er beskrevet, encephalitis, kramper og delirium.<sup>12</sup>

## RESPIRATORISK

Respirationsinsufficiens er et af kardinalsymptomerne ved COVID-19 infektion, langt overvejende i form af hypoxisk respiratorisk svigt. Sværhedsgraden af respiratorisk påvirkning varierer betydeligt mellem patienter og hos de enkelte patienter over tid.

Patofysiologien diskuteres fortsat, men kan formentlig deles i to faser:

- En *tidlig fase* præget af mikroatektaser, pulmonal vasodilation og tromboemboli på mikrovaskulært niveau. I dette tidlige stadie er compliance høj og driving pressure lavt. Rtg. af thorax er ofte normalt, men der kan ses pleurale fortykkelser og områder med bilaterale infiltrative forandringer perifert.
- En *sen fase* præget af et mere klassisk ARDS-lignende billede med ødem og massive basale atelektaser. Compliance i dette stadie er lav og med højt driving pressure for at opretholde acceptable tidalvolumina. Rtg. af thorax er med bilaterale infiltrative forandringer og basale atelektaser.

Der foreligger ikke randomiserede kliniske undersøgelser på respirationsunderstøttende behandling til COVID-19 patienter. Derfor er denne vejledning baseret på de mange beskrivelser og observationelle studier fra højendemiske områder samt informationer ekstrapoleret fra studier af patienter med ARDS eller andre virale infektioner (primært influenza H1N1, SARS og MERS).

Behandlingsmål:

Iltbehandling bør iværksættes ved ilt saturation < 90% i mere end 30 min. Det er generelt anbefalet at tilstræbe et behandlingsmål for saturation mellem 88-98% under hensyntagen til sværhedsgraden af respiratorisk svigt og evt. kronisk lungesygdom. Hos patienter med kronisk lungesygdom (KOL) anbefales således generelt lavere behandlingsmål (saturation 88%-92%).

### **High-flow terapi**

High-flow terapi (high flow nasal cannula, HFNC) kan forsøges til patienter med vedvarende hypoxi på vanlig iltbehandling (op til 5 l/min),<sup>13;14</sup> såfremt det sikres at:

- Personale har adgang til sufficente værnemidler (FFP3 masker)
- Patienten observeres tæt pga. risiko for hurtig forværring (udtrætning, forværring af hypoxi, stigende respirationsfrekvens, øget respirationsarbejde).

Ved vedvarende højt respiratorisk arbejde under HFNC-behandling øges risikoen muligvis for sekundær forværring i den respiratorisk tilstand alene pga. det respiratorisk arbejde (patient self-



inflicted lung injury (P-SILI). Hos disse patienter anbefales det derfor at intensivere den respirationsunderstøttende behandling, oftest i form af intubation/invasiv respiratorbehandling.<sup>15</sup>

### ***Bugleje under HFNC***

Der publiceres et stigende antal case-serier og observationelle studier, som dokumenterer en tilsyneladende gavnlig effekt ved bugleje regime under HFNC behandling, primært i form af nedsat risiko for intubation.<sup>16</sup> Det kræver en vågen og kooperabel patient, der selv kan foretage vending/mobilisering.

### ***Non-invasiv ventilation (NIV)***

Anbefales som udgangspunkt ikke til COVID-19 patienter idet NIV sammenlignet med HFNC hos patienter med ARDS har vist øget risiko for intubation og med rapporteret dårligere patientkomfort.<sup>14;17</sup> Hos patienter med underliggende sygdom som kardiogen lungestase/lungeødem eller KOL kan NIV forsøges. Opmærksomheden bør være på ikke at anvende for høje inspiratoriske tryk, idet dette hos COVID-19 patienter i tidlig fase vil medføre for høje tidalvolumina og dermed øget risiko for sekundær respiratorisk forværring og hæmodynamisk påvirkning.

### ***Invasiv ventilation***

På trods af mange publikationer og anbefalinger omkring ventilationsstrategi for COVID-19 patienter foreligger der heller ikke på dette område, kliniske studier der underbygger strategierne.

Der er dog overordnet enighed om:

Alle patienter bør behandles i henhold til vanlig ARDS strategi, dvs. lungeprotektiv ventilation med høj PEEP svarende til ARDS Network's rekommendationer (se nedenfor).

## Forslag til behandlingsoversigt

|                    | Mildt lungenligt<br>(FiO2 0.25-0.40)  | Moderat lungenligt<br>(FiO2 0.40-0.60)  | Svært lungenligt<br>(FiO2 0.60-1.0)           |
|--------------------|---------------------------------------|---|---|
| Mål                |                                       |   |   |
| SAT                | 92%-98%                               | 90%-95%   | 88%-92%                                       |
| pH                 | 7.35 – 7.45                           | 7.30-7.45   | >7.20   |
| Pplat/Pinsp        | < 25 cm H2O                           | < 30 cm H2O   | < 30 cm H2O                                   |
| P driv*            |                                       |   | < 15 cm H2O                                   |
| Modus              | Oftest spontan assisteret ventilation | Spontan (letteste tilfælde) / overveje kontrolleret ventilation (sværeste tilfælde) | Oftest kontrolleret ventilation               |
| PS/Pinsp           | 5 cm H2O, juster til Vt 6-8 ml/kg     | 10 cm H2O, juster til Vt 6-8 ml/kg  |   |
| Tidal volumen (TV) |                                       | 6-8 ml/kg idealvægt   | 6 ml/kg idealvægt                             |
| PEEP               | 5 cm H2O                              | 5-10 cm H2O, brug PEEP gitter   | 12-20 cm H2O, brug PEEP gitter                |
| RF                 | 15 / min., juster til pH>7.35         | 20 / min., juster til pH>7.30   | 20-30/min., juster til pH>7.20, obs auto-PEEP |
| I:E                | 1:2                                   | 1:2   | 1:1, obs auto-PEEP                            |

\*P driv = driving pressure (Pplateau/Pinsp – PEEP)

### PEEP gitter, forslag til optimal PEEP

|      |     |     |      |     |       |     |          |
|------|-----|-----|------|-----|-------|-----|----------|
| FiO2 | 0.3 | 0.4 | 0.5  | 0.6 | 0.7   | 0.8 | 0.9 -1.0 |
| PEEP | 5   | 5-8 | 8-10 | 10  | 10-14 | 14  | 15-18    |

### Specielt for COVID-19 gælder:

- Patienterne har i nogen tilfælde gavn af højere PEEP (forbedret oxygenering) end foreslået i ovenstående.
- Nogle centre anvender med god effekt også APRV tidligt i forløbet, hvilket dog kræver erfaring med denne modalitet.
- Bugleje har ligeledes i langt hovedparten af internationale publikationer vist gavnlig effekt på oxygeneringen.
- Restriktiv væskebehandling er væsentlig og bør prioriteres højt.

- De fleste patienter ligger i respirator >7 dage på grund af sygdommens naturhistorie, så undgå avancerede tiltag der øger arbejdsbyrden/risikoen for smittespredning med mindre patienten ikke opfylder behandlingsmålene.

### **Bugleje**

Bugleje bør overvejes ved behov for  $FiO_2 > 0.6$  over timer, og skal iværksættes ved vedvarende behov for  $FiO_2 > 0.8$

- Bugleje bør startes tidligt (helst <3 døgn efter intubation)
- Pt.bør ligge 12-16 timer i bugleje
- Regimet fortsættes til patienten har acceptabel iltning og ventilation 4 timer efter vending tilbage til rygleje på  $PEEP < 10$  cm  $H_2O$  og  $FiO_2 < 60\%$ .

Regimet fortsættes i 4 døgn også uden umiddelbar effekt på oxygenering i forbindelse med vending til bugleje (reducerer varighed af tid i respirator).

### **iNO/Flolan**

Har ikke vist gavnlige effekt på overlevelsen hos patienter med ARDS.

- Anbefales som "rescue terapi" på mange højendemiske centre.

### **ECMO**

- Indikation for ECMO-behandling til COVID-19 patienter er uændret fra vanlige indikationer, men bør overvejes tidligt (indenfor de første 1-3 døgn) hos patienter, der behandles med maksimal konventionel terapi.
- Henvendelser
  - Øst for Storebælt: Rigshospitalet, vagthavende læge afd 4131 (tlf. 35451041)
  - Vest for Storebælt: Aarhus Universitetshospital, vagthavende læge (tlf. 78451090)

## CIRKULATORISK

Patienter med bestående kardiovaskulær sygdom har øget risiko for et kompliceret forløb. I den indtil videre største intensivkohorte (1591 patienter), beskrivende karakteristika hos COVID-19 patienter indlagt på intensiv, udgør hypertension og kardiovaskulær sygdom den største andel af comorbiditet, hvor hypertension er den hyppigste (32%).<sup>18</sup> Brugen af RAS-inhibitorer har været mistænkt for at øge risikoen for et kompliceret forløb.<sup>19</sup>

Patienter inficeret med SARS-COV-2 og især patienter med kardiell comorbiditet har øget risiko for kardielle komplikationer til COVID-19 infektion. Specielt skal nævnes myokardieskade, tromboemboliske events og arytmier.<sup>20</sup> Patofysiologien er ukendt men menes at blive medieret via virus' interaktion med ACE-2, der er vidt udbredt i organismen.<sup>21</sup> Således bør opmærksomheden skærpes i forhold til diagnosticering og behandling af kardielle komplikationer.

En del patienter vil få behov for kredsløbsunderstøttende behandling. Flere faktorer kan spille ind:

- Sedationsbetinget
- Hypovolæmi
- Invasiv ventilation (højre ventrikel dysfunktion)
- Septisk shock (viral sepsis,<sup>22</sup> cytokinstorm, superinfektion)
- Hjertesvigt (Komplikation til SARS-COV-2 infektion)

### Behandling

Kredsløbsunderstøttende behandling følger etablerede rekommendationer. Pga. kardielle komplikationer bør overvejes TTE til belysning af myokardiedysfunktion.

Noradrenalin er 1. valg til vasomotorisk betinget hypotension/shock.<sup>14;23;24</sup>

Vasopressin kan anvendes som tillæg til noradrenalin ved behov for høj dosis noradrenalin.<sup>23</sup>

Shock reversal terapi med lavdosis glucocorticoid anbefales ved manglende respons på vasopressorbehandling.<sup>23</sup>

Dobutamin er 1. valg ved behov for inotrop støtte, oftest som tillæg til noradrenalin.<sup>24</sup>

### Mål

At opnå sufficient perfusion med bedring i organfunktionen med faldende laktat og bedring/normalisering af relevante organmarkører.

Blodtryk anbefales justeret til MAP 65 mmHg, men individuel tilpasning kan være nødvendig.

## ABDOMINALT

SARS-nCoV-2 inficerer sandsynligvis gastrointestinalkanalen. Dette baseres på flere rapporter om høj incidens af G-I symptomer;<sup>25-28</sup>; expression af ACE-2 receptoren i hele G-I kanalens forløb;<sup>25;26</sup> fæcal udskillelse af viral RNA;<sup>25-27;29</sup> samt det faktum, at SARS (2003) og MERS (2012) begge er vist at inficere G-I kanalen.<sup>26</sup>

Det anslås, at op mod 50% af indlagte og ambulante COVID-19 ptt. har mindst ét G-I symptom, oftest anorexi (30-40%) og diarré (2-50%).<sup>26-28</sup> Et mindretal af ptt. har udelukkende G-I symptomer uden feber eller luftvejssymptomer.

Mild til moderat parenchymatøs leverpåvirkning er beskrevet hos 15-50%.<sup>30</sup> Amylaseforhøjelse er beskrevet hos < 20% af ptt.<sup>31</sup>

Flere studier har påvist tilstedeværelse af SARS-nCoV-2 RNA i afføringen hos COVID-19 ptt. Dette kan detekteres i gns. 11 dage (op til 1 md.) efter at svælgpodning er blevet negativ.<sup>29</sup> Hvorvidt dette udgør en reel smitterisiko er endnu uafklaret. Der manes til forsigtighed i håndteringen af eksk्रेter.

Overvægt (BMI > 30) disponerer tilsyneladende til et sværere sygdomsforløb.<sup>32;33</sup> ACE2 expressionen er højere i subkutan og visceralt fedt end i lungevæv,<sup>34</sup> hvilket i kombination med kronisk inflammation og hyperkoagulopati ved adipositas antages at have patogenetisk betydning.<sup>35</sup>

Overvægt (BMI > 30) disponerer formentlig til et sværere sygdomsforløb. Ét studie har vist korrelation mellem stigende kropsvægt og behov for invasiv respiratorbehandling.<sup>32</sup> De ofte langstrakte intensivforløb med persisterende systemisk inflammation og langvarigt behov for invasiv ventilation disponerer i denne pt.kategori til udtalt *muscle wasting* (sarcopeni) og *ICU weakness syndrome*.<sup>36</sup>

Der foreligger endnu ingen dedikerede ernæringsstudier for kritisk syge COVID-19 ptt. I litteraturen henvises generelt til gældende internationale retningslinier for ernæring til kritisk syge.<sup>37;38</sup> Diverse aktuelle ekspertrekommandationer for COVID-19 ptt. baserer sig alle på selvsamme retningslinier.<sup>36;39</sup>

I Danmark anbefales at følge DSIT/DASAIM's vejledning "Ernæring til kritisk syge" (2019).<sup>40</sup>

## RENALT

Forekomsten af akut nyresvigt hos kritisk syge patienter med COVID-19 er beskrevet meget variabelt med en incidens fra 0<sup>39</sup> til 27%.<sup>41</sup> Den største kohorte på 701 patienter fandt at 2% af patienterne udviklede akut nyresvigt (KDIGO stage 3) eller behov for dialyse.<sup>42</sup>

Et review med metaanalyse af 3 studier fandt en association mellem akut nyresvigt og øget mortalitet ved COVID-19.<sup>43</sup>

Ved COVID-19 findes ofte forhøjede azotæmiparametre og nyopstået proteinuri. Histopatologisk ses akut tubulær nekrose, lymfocytinfiltration, viruspartikler og SARS-COV-2-antigen i nyretubuli.<sup>41</sup>

Behov for RRT ses hos 20-40% af patienterne.<sup>44;45</sup> I de eksisterende guidelines findes ingen særlige anbefalinger for dialysebehandling af COVID-19 patienter.

Der er ikke evidens for, at forekomst og mortalitet af akut nyresvigt ved COVID-19 adskiller sig væsentligt fra den generelle intensivpopulation. I lyset af anbefaling af restriktiv væsketerapi kan dialysebehandling dog have sin plads ved tidlig afvanding af oliguriske patienter med COVID-19 infektion.

Cytokinadsorption og brug af high-cut-off filter kunne teoretisk være indiceret hos COVID-19 patienter med immundysregulation og svært forhøjet cytokinniveau. Der er dog fortsat usikkerhed vedr. patientsektion, tidspunkt for start og afslutning af cytosorb-behandling samt graden af udvaskning af lægemidler.<sup>46</sup> Der foreligger endnu ingen studier vedr. adsorptionsbehandling ved COVID-19 infektion. Denne behandling anbefales derfor kun som led i et protokolleret forsøg.<sup>47;48</sup>

Under forhøjet COVID-19 beredskab anvendes på intensiv afdeling også personale uden intensiv specialuddannelse, som ikke er vant til at arbejde med dialyse. Det anbefales derfor, at der lokalt etableres ordninger, som sikrer kvaliteten af dialysebehandlingen også under øget belastning med COVID-19 patienter.

## MIKROBIOLOGISK

Flere studier rapporterer om svært forhøjet CRP hos patienter med COVID-19.<sup>49-51</sup> Værdier > 200 mg/l er ikke usædvanligt ved indlæggelse på ITA. I de tidlige stadier af sygdommen beskrives normalt leukocytaltal med eller uden lymfopeni. Anvendeligheden af procalcitonin (PCT) hos patienter med COVID-19 er uafklaret og yderligere studier er nødvendige for at verificere en formodet bakteriel årsag til PCT-forhøjelse ved svær COVID-19.<sup>52</sup>

Der er indtil videre kun sparsomme data om risikoen for sekundær bakteriel pneumoni associeret til COVID-19. Sekundær infektion synes associeret med øget mortalitetsrisiko.<sup>53</sup> Co-infektion med andre luftvejsvira incl. influenza er beskrevet.<sup>54;55</sup>

Der skal kun gives antibiotisk behandling til patienter med COVID-19, hvis man mistænker bakteriel infektion. Den udtalte inflammation ved COVID-19 med høj CRP vanskeliggør beslutningen om empirisk antibiotisk behandling. Empirisk antibiotisk behandling bør hurtigt de-eskaleres eller seponeres afhængigt af mikrobiologiske fund og klinisk respons.

## **Isolation**

Isolation af patienter indlagt på intensiv afdeling opretholdes som udgangspunkt under hele intensivopholdet.

Afisolering af COVID-19 patienter indlagt på ITA afhænger af lokale forhold. Ved langvarige forløb kan patienten f.eks. afisoleres ved feberfrihed i 2 døgn uden antipyretisk behandling og efter 2 gange negativ PCR-undersøgelse (podning + trachealsekret) med mindst ét døgn mellemrum (i alt 4 negative PCR-undersøgelser).

## **KOAGULATION**

Den COVID-19-inficerede patient er paraklinisk kendetegnet ved forlænget APTT, forhøjet INR samt diskret trombocytopeni. Hvis der ikke er kliniske symptomer på blødning, anbefales det ikke at korrigere ud fra disse abnorme laboratorieresultater.<sup>56</sup>

Kritisk syge COVID-19 patienter synes at have en høj risiko for at udvikle koagulationsforstyrrelser, der primært ser ud til at øge risikoen for venøs tromboemboli (VTE). 6 mindre studier, hvoraf 5 er foretaget på intensivafdelinger rapporterer om høj prævalens af symptomatisk VTE på 25-30%,<sup>57-62</sup> men om forekomsten af VTE er øget i forhold til lignende svært syge patienter er ikke fuldt afklaret.

Viden om COVID-19 associeret VTE er fortsat beskedent, og den optimale tromboseprofylaktiske strategi til disse patienter kendes ikke. Nationalt såvel som internationalt hersker en stigende opfattelse af, at der er større behov for tromboseprofylakse hos disse patienter end vanligt hos indlagte og kritisk syge medicinske patienter.<sup>56</sup> Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH) anbefaler intensiveret tromboseprofylakse til patienter med COVID-19 (se tabel 1). Der findes endnu ingen opgørelser, der evaluerer effekten af denne strategi.

Tabel 1

| <b>PATIENTGRUPPE</b>  | <b>ANBEFALET TROMBOSEPROFYLAKSE</b>   |
|---|---|
| Ikke indlagte COVID-19-positive   | Ingen tromboseprofylakse  |
| Indlagt af anden årsag, COVID-19-positiv men asymptomatisk/mild infektion | Behandles efter vanlig risikostratificering og dosering for den pågældende patientkategori  |
| Indlagt med COVID-19-infektion, ikke intensivt regi                       | Fragmin® 5.000 IE x 1 dgl. eller<br>Innohep® 4.500 IE x 1 dgl. eller<br>Klexane® 40 mg x 1 dgl.   |
| Indlagt med COVID-19 infektion, Intensivt regi                            | Fragmin® 10.000 IE dgl. fordelt på 1-2 doser<br>eller<br>Innohep® 8-9.000 IE dgl. fordelt på 1-2 doser<br>eller<br>Klexane® 80 mg dgl. fordelt på 1-2 doser |

Kilde: Forebyggelse og behandling af trombose og blødning hos COVID-19 patienter, retningslinje 2020, 3. udgave opdateret 11/5 2020. Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH).<sup>56</sup>

Lungepatologien ved COVID-19 viser udpræget mikrovaskulær trombose og hæmorrhagi i forbindelse med ekstensiv alveolær og interstitiel inflammation, som minder om makrofag aktiverings syndrom (MAS). Den lungerestriktive vaskulære immunopatologi associeret med COVID-19 beskrives som diffus pulmonal intravaskulær koagulopati, som i de tidlige faser adskiller sig fra dissemineret intravaskulær koagulation (DIC).<sup>63</sup>

Foreløbige studier tyder på, at COVID-19-patienter med DIC primært udvikler en protrombotisk tilstand frem for en blødningstilstand.<sup>64;65</sup> Ved tegn på DIC bør koagulopatienten monitoreres mindst én gang dagligt med APTT, INR, fibrinogen, fibrin D-dimér, antithrombin og trombocytal.

Den bedste håndtering af DIC er at identificere og behandle den underliggende årsag. I tilfælde af DIC forårsaget af COVID-19 er dette princip vanskeliggjort af, at der fortsat ikke er nogen kausal behandling af COVID-19. Endogen fibrinolyse er afgørende for opløsning af mikrotromber dannet ved DIC. Tranexamsyre hæmmer fibrinbrydelsen, og derfor er behandling med tranexamsyre kontraindiceret ved COVID-19-udløst DIC.<sup>66</sup> Dette gælder også, selvom tromboelastografi skulle tyde på let hyperfibrinolyse.<sup>56</sup>

Ved DIC hos intensivpatienter bør det vurderes, om tromboseprofylakse skal reduceres til én gang dagligt fremfor 2 gange dagligt pga. blødningsrisikoen.

Ovenstående er primært baseret på DSTHs retningslinje om forebyggelse og behandling af trombose og blødning hos covid-19-patienter. For yderligere detaljering henvises til: <https://www.dsth.dk/pdf/COVID-19-retningslinje-web.pdf>



## FARMAKOLOGISK BEHANDLING

### Dexamethason:

The RECOVERY Collaborative Group kunne vise, at Dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage kan nedsætte dødeligheden signifikant ved COVID-19 patienter.<sup>67</sup> Effekten kunne tydeligst ses ved patienter, som var i respirator, og patienter der modtog ilterapi.

Indikation:

Hypoksisk COVID-19 pneumoni

Kriterier for behandling:

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved PCR-undersøgelse af luftvejsprøve; og
- Alder  $\geq$  12 år; samt
- Lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax; og
- Perifer iltmætning (SpO<sub>2</sub>)  $\leq$  94% uden ilttilskud; og
- Behov for tilskud af ilt; eller
- Behov for mekanisk ventilation eller ekstrakorporal membran oxygenering (ECMO)

Dosering:

Dexamethason 6 mg (p.o./i.v.) dagligt i 10 dage. Man bør være opmærksom på, at nogle Dexamethason iv-opløsninger (dexamethasonphosphat, fx dexavit) kræver, at der gives mere en 6 mg, for at opnå dosis der svarer til Dexamethason 6 mg p.o.

Der er indtil videre ikke evidens for forlænget behandlingen ud over 10 dage. Men, fysiologiske overvejelser om behandlingen ved fortsat sygdom bør aftrappes over længere tid.

### Remdesivir

Remdesivir er et antiviralt lægemiddel, der hæmmer virus replikationen. Oprindeligt blev det udviklet til behandling af Hepatitis C. Det kan anvendes til behandling af COVID-19.<sup>68</sup>

Dosering:

Remdesivir 200 mg iv første døgn. Herefter 100 mg dagligt iv i 4 døgn.

Bivirkninger:

Parenkymatøs leverpåvirkning, nyresvigt og anafylaksi.

Lægemidlet er testet i patienter med SARS-CoV-2 med indtil videre 4 publicerede randomiserede forsøg, hvoraf WHO's Solidarity forsøg med 5000 patienter er det hidtil største.<sup>69</sup> Resultaterne fra de 4 randomiserede forsøg er metaanalyseret i Solidarity forsøgets publikation (publiceret før peer-review). Blandt de 7600 patienter, der indgår i metaanalysen, har Remdesivir ingen signifikant effekt på mortalitet (relativ risiko (RR) for død 0,91 (0,79-1,05)). Der ses dog en mulig subgruppe interaktion med potentielt lavere risiko for død i ikke-respiratorbehandlede patienter 0,80 (0,63-1,01) og potentielt højere risiko for død i respiratorbehandlede patienter RR 1,16 (0,85-1,60). Der foreligger ingen sikkerhedsdata fra børn (< 12 år, < 40kg) eller fra patienter med lever- og nyrepåvirkning (eGFR <30 ml/min). WHO anbefaler nu imod Remdesivir behandling til COVID-19 patienter uafhængigt af sygdomsgrad.<sup>70</sup> Begrundelsen er manglende dokumentation for effekt og potentiel risiko for skade samt udeblivende effekt på andre relevante outcomes. WHO støtter fortsat behandling med Remdesivir som led i kliniske forsøg.

Behandling med Remdesivir er dermed kontroversiel og i særdeleshed blandt patienter på intensivafdeling. Der findes ikke evidens for, hvorvidt igangværende Remdesivir skal fortsættes eller seponeres ved overgangen til intensiv terapi med/uden respiratorbehandling.

Anbefalinger fra Udvalget for Intensiv Medicin:

- Opstart af behandling med Remdesivir på intensivafdeling bør ikke gøres som standard
- Igangværende behandling med Remdesivir bør ikke udvides fra 5 til 10 dages varighed som standard
- Igangværende behandling med Remdesivir bør seponeres ved mindste tegn på nyrepåvirkning, leverpåvirkning eller mistanke om andre bivirkninger

### **Interleukin-6 (IL-6) antagonist (Tocilizumab)**

Nedenstående vejledning bygger på den nuværende evidens, og opdateres i takt med, at der kommer data fra igangværende studier.

Randomiserede studier af Interleukin-6 (IL-6) antagonist Tocilizumab til behandling af COVID-19 har ikke vist helt entydige resultater. Nogle RCT'er, herunder COVACTA viste ingen forskel i mortalitet dag 28, men flere af studierne har vist gavnlige effekt i form af reduceret risiko for progression til behov for intensiv terapi eller død.<sup>71-73</sup> De pragmatiske platformstudier: REMAP-CAP og RECOVERY inkluderede hhv. patienter, der nyligt havde udviklet behov for intensiv terapi, og patienter med hyperinflammation og klinisk forværring trods behandling med steroid.<sup>74;75</sup> Foreløbige resultater fra disse ikke-blindede randomiserede studier har vist lavere mortalitet ved

behandling med IL-6 antagonist (REMAP-CAP, mortalitet under indlæggelse: 27,3% vs. 35,8%; RECOVERY, 28-dages mortalitet: 29% vs. 33%). Der er endnu ikke offentliggjort data for opfølgning senere end dag 28, hvorfor langtidseffekter af behandlingen til patienter med COVID-19 ikke er kendt. I RECOVERY studiet opfyldte >80% af de patienter, som indgik i platformstudiet ikke kriterierne for randomisering til +/- Tocilizumab, og 17% af patienterne randomiseret til Tocilizumab modtog ikke interventionen, hvorfor selektionen af patienter i studiet ikke er helt velbeskrevet. Der er endnu ikke opfølgningsdata for 21% af de patienter, der indgik i studiet.

Behandling med Tocilizumab kan overvejes til COVID-19 patienter, der opfylder alle nedenstående kriterier:

Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved RT-PCR undersøgelse af luftvejsprøve; **og**

Alder  $\geq$  18 år; **og**

Immunkompetent; **og**

I behandling med steroid for COVID-19; **og**

Behov for ilttilskud  $\geq$ 10 l/min for at opretholde SAT  $\geq$  92%; **og**

CRP > 75 mg/L; **og**

Klinisk forværring trods 2 døgns steroid *eller* hastig stigning i iltkrav drevet af COVID-19 (lungeemboli, eksacerbation af kronisk lungesygdom og co-infektion udelukket eller meget usandsynligt); *eller*

Start på intensiv terapi (defineret som vasopressor, mekanisk ventilation eller highflow >FiO<sub>2</sub> 40% og flow >30 l/min) <1 døgn efter indlæggelse på hospital.

Patienter som behandles med intensiv terapi skal opstarte Tocilizumab senest 1 døgn efter start på intensiv terapi.

Dosering:

Tocilizumab 8 mg/kg legemsvægt i.v. (max. 800 mg) som engangsordination.

Relative kontraindikationer:

Immundefekt, co-infektion, divertikulose, leversygdom eller ALAT/ASAT >1,5 x øvre normalgrænse.

Absolutte kontraindikationer:

Graviditet, amning, divertikulitis, ALAT/ASAT >5 x øvre normalgrænse, trombocytal < 50 x 10<sup>9</sup>/L eller neutrofiltal < 2 x 10<sup>9</sup>/L

Tocilizumab maskerer super-infektioner (manglende feber, manglende CRP-stigning).

For patienter behandlet med Tocilizumab bør man overveje:

- Hyppig screening/have lav tærskel for mikrobiologisk diagnostik
- Brug af procalcitonin i stedet for CRP
- Lav tærskel for bred antibiotisk behandling

Patienter behandlet med IL-6 antagonist bør tilbydes klinisk kontrol, samt kontrol af hæmatologi og levertal 2 og 4 uger efter behandlingen.

## 8. Interessekonflikter

Ingen.

## 9. Referencer

- (1) *Statens Serum Institut* 2020;www.ssi.dk.
- (2) Yang X, Yu Y, Xu J et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-481.
- (3) Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA* 2020.
- (4) Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020;323:2052-2059.
- (5) Docherty AB, Harrison EM, Green CA et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369:m1985.
- (6) Gheblawi M, Wang K, Viveiros A et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res* 2020;126:1456-1474.
- (7) Rekommandationer for Intensiv terapi i Danmark. *www.dasaim.dk/dokumenter* April 3, 2020.
- (8) Visitation, prioritering og etiske overvejelser ifm. behandling af kritisk syge patienter på intensivafsnit. *Ugeskr læger* June 19, 2020.

- (9) Sedationsstrategi. [www.dasaim.dk/dokumenter](http://www.dasaim.dk/dokumenter) September 29, 2015.
- (10) Olsen HT, Nedergaard HK, Strom T et al. Nonsedation or Light Sedation in Critically Ill, Mechanically Ventilated Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1103-1111.
- (11) Girard TD, Kress JP, Fuchs BD et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126-134.
- (12) Videbech Poul, Støttrup Mette Marie. Neurologiske og neuropsykiatriske symptomer ved COVID-19. *Ugeskr læger* 2020;182:1118-1120.
- (13) Frat JP, Thille AW, Mercat A et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 2015;372:2185-2196.
- (14) Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;46:854-887.
- (15) Spinelli E, Mauri T, Beitler JR, Pesenti A, Brodie D. Respiratory drive in the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology, monitoring, and therapeutic interventions. *Intensive Care Med* 2020;46:606-618.
- (16) Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care* 2020;10:33.
- (17) Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020.
- (18) Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020.
- (19) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:1653-1659.
- (20) Wang D, Hu B, Hu C et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020.
- (21) Kang Y, Chen T, Mui D et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in covid-19. *Heart* 2020.
- (22) Li H, Liu L, Zhang D et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517-1520.

- (23) Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304-377.
- (24) Moller MH, Granholm A, Junttila E et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of inotropic agent for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 2018;62:420-450.
- (25) Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020;158:1831-1833.
- (26) D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.
- (27) Han C, Duan C, Zhang S et al. Digestive Symptoms in COVID-19 Patients With Mild Disease Severity: Clinical Presentation, Stool Viral RNA Testing, and Outcomes. *Am J Gastroenterol* 2020.
- (28) Pan L, Mu M, Yang P et al. Clinical Characteristics of COVID-19 Patients With Digestive Symptoms in Hubei, China: A Descriptive, Cross-Sectional, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol* 2020;115:766-773.
- (29) Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:434-435.
- (30) Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:428-430.
- (31) Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology* 2020.
- (32) Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020.
- (33) Petersen A, Bressemer K, Albrecht J et al. The role of visceral adiposity in the severity of COVID-19: Highlights from a unicenter cross-sectional pilot study in Germany. *Metabolism* 2020;110:154317.
- (34) Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med* 2020;19:100283.
- (35) Pasquarelli-do-Nascimento G, Braz-de-Melo HA, Faria SS, Santos IO, Kobinger GP, Magalhaes KG. Hypercoagulopathy and Adipose Tissue Exacerbated Inflammation May Explain Higher Mortality in COVID-19 Patients With Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:530.

- (36) Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr* 2020.
- (37) Singer P, Blaser AR, Berger MM et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
- (38) Taylor BE, McClave SA, Martindale RG et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *Crit Care Med* 2016;44:390-438.
- (39) Romano L, Bilotta F, Dauri M et al. Short Report - Medical nutrition therapy for critically ill patients with COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24:4035-4039.
- (40) Ernæring til kritisk syge. [www.dasaim.dk/dokumenter](http://www.dasaim.dk/dokumenter) May 14, 2019.
- (41) Diao B. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome. [www.medrxiv.org](http://www.medrxiv.org) April 10, 2020.
- (42) Cheng Y, Luo R, Wang K et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020;97:829-838.
- (43) Ali H, Daoud A, Mohamed MM et al. Survival rate in acute kidney injury superimposed COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2020;42:393-397.
- (44) Pei G, Zhang Z, Peng J et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *J Am Soc Nephrol* 2020.
- (45) Goldfarb DS, Benstein JA, Zhdanova O et al. Impending Shortages of Kidney Replacement Therapy for COVID-19 Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020.
- (46) Honore PM, Hoste E, Molnar Z et al. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going? *Ann Intensive Care* 2019;9:56.
- (47) Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet Respir Med* 2020.
- (48) Ankawi G, Xie Y, Yang B, Xie Y, Xie P, Ronco C. What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns? *Blood Purif* 2019;48:196-202.
- (49) Gao Y, Li T, Han M et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020.
- (50) 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;395:507-513.

- (51) Mo P, Xing Y, Xiao Y et al. Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020.
- (52) Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020;505:190-191.
- (53) Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054-1062.
- (54) Lin D, Liu L, Zhang M et al. Co-infections of SARS-CoV-2 with multiple common respiratory pathogens in infected patients. *Sci China Life Sci* 2020;63:606-609.
- (55) Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020.
- (56) Forebyggelse og behandling af trombose og blødning hos COVID-19 patienter. [www.dsth.dk](http://www.dsth.dk) May 11, 2020.
- (57) 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.
- (58) 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.
- (59) Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950-2973.
- (60) Poissy J, Goutay J, Caplan M et al. Pulmonary Embolism in COVID-19 Patients: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation* 2020.
- (61) Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020.
- (62) Marone EM, Rinaldi LF. Upsurge of deep venous thrombosis in patients affected by COVID-19: Preliminary data and possible explanations. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2020.
- (63) McGonagle D, O'Donnell S, Sharif K, Emery P, Bridgwood C. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *The Lancet Rheumatology* 2020.
- (64) Panigada M, Bottino N, Tagliabue P et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost* 2020.



- (65) Testa S, Prandoni P, Paoletti O et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost* 2020.
- (66) Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020.
- (67) Horby P, Lim WS, Emberson JR et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
- (68) [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury). *European Medicines Agency* 2020.
- (69) Pan H, Peto R, Karim QA et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 ΓÇointerim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020;2020.
- (70) Therapeutics and COVID-19: Living guideline. *WHO.int* November 20, 2020.
- (71) Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:2333-2344.
- (72) Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2021;181:24-31.
- (73) Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ* 2021;372:n84.
- (74) Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
- (75) Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.