

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

02.12.2022

V17

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

Medlemmer i NFIM-utnevnt COVID-19 komite utnevnt 19.03.20:

- Koordinator: Børre Fevang (oppnevnt av NFIM)
- AHUS: Jan Erik Berdal
- HUS: Kristine Mørch
- SUS: Børge Gjøse
- St Olav: Asbjørn Ellingsen
- UNN: Vegard Skogen
- OUS RH: Marius Trøseid
- OUS Ullevål: Vidar Ormaasen
- NFIM overlege/styreleder: Kristian Tonby
- NFIM LIS lege: Hanna Eilertsen
- Assosiert medlem/EU ekspertpanel: Jan Kristian Damås

Oppsummering og endringer fra forrige versjon

Behandlingsstudier på Covid-19 omfatter ikke nødvendigvis variantene og de kliniske presentasjonene av viruset som nå dominerer. Det må tas forbehold om dette i tolkningen av studiene. De viktigste endringene siden forrige versjon er:

Paxlovid (nirmatelvir/ritonavir) er tilgjengelig i Norge fra 8. desember, se Hdirs veileder for bruk: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus>

Majoriteten av virusvarianter som nå (uke 47) sirkulerer i Norge er antatt resistente mot tixagevimab/ cilgavimab.

Monoklonale antistoff har vist varierende effekt mot forskjellige varianter av viruset. Direkte antivirale medikamenter (remdesivir, nirmatelvir/ritonavir) har vist mer stabil effekt og bør være førstevalg i behandling av risikopasienter.

Ukerapporten fra FHI og databaser med terapioversikt gir den mest oppdaterte kunnskapen om behandlingseffekt mot virusvarianter i Norge (se lenker under).

Hensikt og omfang

Dokumentet utarbeides av NFIMs fagkomité med mål om å gi oppdatert oversikt over antivirale og immunmodulerende medikamenter brukt i behandling av COVID-19. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. For aktuelle råd om behandlingsvalg i Norge vises også til Helsedirektoratets veiledning (se lenke under).

Behandlingsstudier i Norge

EU SolidAct er en norsk-ledet europeisk plattformstudie for COVID-19 og fremtidige pandemier. Ti norske sentre deltar i en fase 3 studie av baricitinib hos immunkompromitterte pasienter med alvorlig og kritisk COVID-19. Tre sykehus i Norge har også deltatt i den internasjonale Discovery-studien med utprøving av tixagevimab/ cilgavimab.

Nyttige lenker

FHI ukerapport: <https://www.fhi.no/publ/2020/koronavirus-ukerapporter/>

NIH terapi database: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity/>

Stanford terapi database: <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>

WHO living guidelines: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E> og <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>

NIH treatment guidelines: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/whats-new/>

IDSA treatment guidelines: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>

Svenske retningslinjer: <https://infektion.net/nationellt-vardprogram-covid19/>

NICE guidelines: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=cov>

Helsedirektoratets behandlingsråd: <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/koronavirus>

Legemiddelinteraksjoner: <https://www.covid19-druginteractions.org/>

Legemidler med direkte antiviral effekt mot SARS-CoV-2

Det er utviklet stadig nye antivirale medikamenter mot SARS-CoV-2. Noen av disse ser ut til å ha effekt gitt prehospitalt og tidlig i sykdomsforløpet, og remdesivir har i tillegg vært studert i flere studier med sykehusinnlagte pasienter. De foreløpig mest aktuelle antivirale legemidlene ved COVID-19 infeksjon er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1. Prehospitalt behandlingsstudier av antivirale midler mot COVID-19

Legemiddel	Nirmatelvir /ritonavir (PAXLOVID™)	Molnupiravir	Remdesivir
Endepunkt	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse eller død innen 28 d
Populasjon	Symptomer <3d Høy-risiko pasienter	Mild/moderat sykdom. Minst 1 risiko-faktor	Høy-risiko pasienter
Effekt-størrelse	3/389 (0.8%) (PAXLOVID™) 27/385 (7.0%) (placebo) p<0.0001 RRR =89%	48/709 (6.8%) (molnupiravir) 68/699 (9.7%) (placebo) p=0.022 RRR= 30%	2/279 (0.7%) (remdesivir) 15/283 (5.3 %) (placebo) p=0.008 RRR=87%
Publikasjon	<i>Hammond J, et al. EPIC-HR trial, NEJM 2022</i>	<i>Bernal AJ, et al. MOVE-OUT study, NEJM 2021</i>	<i>Gottlieb RL, et al. PINE-TREE study, NEJM 2021</i>
Tilgjengelig i Norge	Ja	Ja	Ja

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir (RDV) er en nukleotidanalginhibitor av RNA-polymeraser og gis intravenøst. RDV har et bredt spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive SARS-CoV og MERS-CoV (Agostini 2020, Gordon 2020). RDV ble i PINETREE-studien nylig vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 87% i en prehospital studie av høy-risikopasienter. Det var imidlertid ingen målbar effekt på virusradikasjon fra nasofarynxprøver, og det diskuteres i artikkelen om SARS-CoV2 PCR fra dype neseprøver er en egnet biomarkør for antiviral behandlingseffekt (Hill 2021).

RDV er nå studert i fem store randomiserte studier (RCT) av sykehusinnlagte pasienter. Resultater fra RCT er publisert i Lancet i 2020 og i 2022 og viste ingen sikker klinisk effekt (Wang 2020, Ader 2022). Preliminære resultater fra WHO Solidarity-studien viste ingen mortalitetsreduksjon av remdesivir hos sykehusinnlagte pasienter med Covid-19 (WHO Solidarity Trial Consortium 2020). Resultatene står i kontrast til en NIH-ledet amerikansk studie som fant at remdesivir reduserer antall liggedøgn på sykehus (Beigel 2020). Subgruppeanalyser fra WHO Solidarity viser entydig at remdesivir ikke har noen gunstig effekt blant respiratorbehandlede pasienter. Blant ikke-ventilerte pasienter viser effektestimater enten ingen effekt eller en marginal relativ risikoreduksjon i dødelighet. NOR Solidaritystudien (Barratt-Due 2021) og DisCoVeRy-studien (Ader 2022) viste heller ingen effekt av remdesivir på virusradikasjon fra nasofarynxprøver.

Den kanadiske delen av Solidarity publiserte nylig data på 1282 pasienter randomisert til remdesivir eller standard behandling. Blant ikke-ventilerte pasienter var det en nesten halvering i behovet for respiratorbehandling (8% vs 15%). Selv om det primære endepunktet (mortalitet) ikke ble oppnådd, var det en nær-signifikant reduksjon fra 22.6% til 19.7% i remdesivir-armen (Ali 2022). De endelige resultatene fra WHO Solidarity-studien er nylig publisert. Selv om studien ikke viser noen effekt på dødelighet i totalpopulasjonen, er det en moderat reduksjon i dødelighet blant pasienter som ikke får respiratorbehandling (WHO Solidarity Trial Consortium, Lancet 2022).

I USA har FDA gitt remdesivir «Emergency Use Authorization» (EUA), og det Europeiske legemiddelverket (EMA) «conditional marketing authorisation» for behandling av COVID-19. I desember 2021 utvidet EMA indikasjonsområdet til også å gjelde prehospital bruk basert på resultater fra PINETREE-studien. Remdesivir er tilgjengelig i Norge, og er et aktuelt antiviralt medikament både for pasienter med høy risiko for alvorlig sykdomsforløp og for innlagte pasienter tidlig i sykdomsforløpet, da remdesivir er antatt effektivt mot sirkulerende varianter inkludert omikron ([Veklury, EMA](#))

Nirmatelvir /ritonavir (PAXLOVID™)

PAXLOVID™ er en peroral ritonavir-boostret proteasehemmer som er utviklet spesifikt mot COVID-19. I en planlagt interrim-analyse fra den prehospital EPIC-HR studien, ble PAXLOVID™ vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 89% (Hammond 2022). Det var 12 dødsfall i placebogruppen og ingen dødsfall i Paxlovidgruppen. Studien er nå avsluttet grunnet det sterke effektestimater. Basert på resultater fra laboratoriestudier er medikamentet ventet å være effektivt mot aktuelle sirkulerende varianter, inkludert omikron. *Paxlovid vil bli tilgjengelig i Norge 8. desember 2022, og vil bli et aktuelt legemiddel for peroral behandling av ikke-innlagte pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom. Ved bruk må man være oppmerksom på at ritonavir-delen av medikamentet vil gi interaksjonsproblematikk ([Paxlovid, EMA](#)).*

Molnupiravir

Molnupiravir er en peroral nukleosidanalogue som opprinnelig ble utviklet mot influensa. Molnupiravir hindrer replikasjon av SARS-CoV2 og er også rapportert å inducere letale spontanmutasjoner i viruset. I en planlagt interimanalyse fra den prehospital MOVE-OUT studien, ble Molnupiravir nylig vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 50% (pressemelding 01.10.21, MSD). Ved analyse av det endelige datasettet har imidlertid effektestimater blitt redusert til 30% (pressemelding 01.10.21, MSD). Grunnen til denne slående endringen i effektestimater er ikke klarlagt, men det kan se ut til at pasienter som ble inkludert i den siste perioden av studiens varighet ikke hadde noen sikker effekt av molnupiravir, og at effekten først og fremst er til stede hos seronegative pasienter. Kun uvaksinerte pasienter var inkludert i denne studien, som nå er endelig publisert (Bernal 2021).

Molnupiravir har nå også blitt testet ut i den prehospital plattformstudien PANORAMIC i Storbritannia (n=25 783, 99% vaksinerte), og data er publisert som preprint (Butler 2022). Molnupiravir hadde ingen effekt på det primære endepunktet (innleggelser og død), men det var få innleggelser og død i studien (0.8% i hver gruppe). Molnupiravir ga raskere symptomfrihet (9 vs 15 dager), selv om dette selvrapporterte endepunktet er beheftet med usikkerhet i en open-label studie. I en subgruppeanalyse hadde molnupiravirgruppen større andel med udetekterbar virusmengde (7 av 34, 21%) ved dag 7 enn kontrollgruppen (1 av 39, 3%).

EMA vurderer nå kunnskapsgrunnlaget for molnupiravir, som er kjøpt inn og tilgjengelig i Norge. WHO har gitt en betinget anbefaling for bruk av medikamentet for pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom ([Molnupiravir, EMA](#)).

Spesifikke antistoffer mot SARS-CoV-2

Spesifikke monoklonale antistoffer mot SARS-CoV-2 har vist effekt terapeutisk og som pre- og posteksponeringsprofylakse (Chen 2020, Dougan 2021, Gupta 2021, Weinreich 2021, RECOVERY 2022, O'Brien 2021, ACTIV-3 2021, Levin 2022, Montgomery 2022, ACTIV-3 2022). De monoklonale antistoffene ser ut til å være særlig sårbare for endringer av virusets spike-protein/antigen og en har så langt ikke lyktes med å lage et godt pan-SARS-CoV-2 antistoff. Monoklonale antistoffer har vist varierende effekt mot forskjellige varianter av viruset og effekten av monoklonale antistoffer mot nye varianter av viruset er derfor usikker.

Tabell 2. Monoklonale antistoff mot SARS-CoV-2

Legemiddel	Casirivimab/ imdevimab	Tixagevimab/ cilgavimab (AZD7442)	Sotrovimab (VIR-7831)	Bamlanivimab/ etesivimab	Regdanvimab	Bebtelovimab
Handelsnavn	REGN-COV2, REGEN-COV, Ronapreve	EVUSHELD	Xevudy		Regkirona	
Produsent	Regeneron	AstraZeneca	GSK	Eli Lilly	Celltrion	Eli Lilly
Godkjent indikasjon	Terapi, post- ekspprofylaks e	Terapi, pre- eksp profylakse	Terapi	Ikke godkjent EMA	Terapi	Terapi (USA)
Endepunkt	Innleggelse eller død innen 29 d	Alvorlig sykdom eller død innen 29 d	Innleggelse eller død innen 29 d	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse, O2- behov eller død innen 28 d	Høy virusload på dag 7
Populasjon	Kohort 1 ≥18 år Kohort 2 <18 Kohort 3 gravide	Mild/moderat, 90% høy risiko	Symptomer <5 d Minst 1 risiko-faktor	Mild/moderat, 50% ungdom/kvinner	Mild/moderat sykdom	Mild/ moderat sykdom, ikke innlagt
Effekt- størrelse	18/1355 (1.3%) (REGN- COV2) 62/1341 (4.6%) (placebo) P<0.001 RRR= 71%	18/407(4.4 %) (AZD) 37/415 (8.9 %) (placebo) RRR= 51%	3/291 (1%) (sotrovimab) 21/292 (7%) (placebo) P=0.002 RRR = 85%	11/518 (2.1%) (bamla/etse) 36/517 (7%) (placebo) P<0.001 RRR=70%	14/446 (3.1 %) (Regdanvimab) 48/434 (11.1%) (placebo) P < 0.0001 RRR= 72%	21% placebo, 14% bebtelovimab, 13% bebtelovimab + bamlanivimab +etesivmab
Antatt effekt mot omicron BA.5+*	Ukjent	Resistent	Ukjent	Ukjent	Ukjent	Sannsynlig
Publikasjon	Weinreich, NEJM 02.21.2021	Levin 2022	Gupta, NEJM 18.11.2021	Dougan, NEJM 07.10. 2021	Abstract ID week Pressemelding 11.11.21 (EMA)	Faktaskjema, FDA

*Basert på publiserte og pre-print in-vitro studier

Monoklonale antistoff vil kunne ha en plass i behandlingen av pasienter med svekket immunforsvar som ikke kan forventes å utvikle egne antistoff, og spesielt ved samtidig svekket T-celle immunitet (Dhand 2021, Del Bello 2021).

Effekten av de spesifikke antistoffene mot nye varianter av viruset studeres fortløpende, men primært in vitro (Aggarwal 2022, Andreano 2022, Arora 2022, Bruel 2022, Cao 2022, Jian 2022, Misasi 2022, Tuekprakhon 2022, Yamasoba 2022, Wang 2022). En fortløpende oppsummering av publiserte resultater finnes her: <https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity/> og <https://covdb.stanford.edu/susceptibility-data/table-mab-susc/>

Tixagevimab/cilgavimab og sotrovimab er tilgjengelig i Norge og de regionale fagdirektørene og Helsedirektoratet har gitt råd om prioritering i bruk av dette. Bebtelovimab er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.

Andre legemidler som har vært undersøkt ved COVID-19 sykdom

Ivermectin har ikke vist effekt på COVID-19 sykdom eller død (Lopez-Medina 2021, Vallejos 2021, Ravikirti 2021, Galan 2021, Lim 2022, Popp 2022, Roman 2021, Reis 2022). Falske data og konspirasjonsteorier har ført til utstrakt bruk av middelet internasjonalt (Reardon 2021). Ivermectin-forgiftninger rapporteres som et problem i USA pga off-label forskrivninger (Calello 2022). WHO og NIH fraråder bruk av ivermectin utenfor randomiserte kliniske studier. *Ivermectin er ikke et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.*

Hydroxyklorokin har ikke vist effekt, men har vist økt dødelighet og økt forekomst av arytmier ved COVID-19 (Cavalcanti 2020, Horby RECOVERY 2020, WHO Solidarity 2020, Mehra 2020). *HCQ frarådes brukt i behandling av COVID-19.*

Azitromycin har ikke vist effekt mot COVID-19 (RECOVERY Collaboratory group 2020, Furtado 2020, Oldenburg 2021).

Lopinavir/ritonavir

Resultater fra tre store RCT'er inklusive RECOVERY og SOLIDARITY har ikke vist effekt på mortalitet eller behov for invasiv ventilasjon, og det er *sterk anbefaling mot bruk av lopinavir/ritonavir ved COVID-19.*

Interferon-beta og ribavirin

SOLIDARITY studien viste ingen effekt på mortalitet eller andre endepunkter, og *anses som uaktuelt legemiddel for COVID-19 utenfor kontrollerte studier.*

Favipiravir

En metaanalyse (Cai 2020) fant ingen effekt på klinisk bedring eller tid til viruseradikasjon. *Favirapir er ikke et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.*

ACE-hemmer og angiotensin reseptor blokkere

ACE2 er reseptor for SARS-CoV2, og oppreguleres ved bruk av ACE hemmere og angiotensin reseptor blokkere. Det har derfor vært bekymring for at disse medikamentene kunne være ugunstige ved COVID-19 sykdom. Tre store retrospektive studier har undersøkt sammenheng mellom bruk av ACE hemmere, angiotensinreseptor blokkere og forløp og alvorlighetsgrad av COVID-19 (Mehra 2020, Mancia 2020, Reynolds 2020). Studiene har ulikt design og ulike populasjoner, men ingen av dem finner noen sammenheng. Med begrensningene som ligger i retrospektivt design er det betryggende at alle kommer til samme konklusjon. *Alle store kardiologiske foreninger er samstemte på at det ikke finnes dokumentasjon på skadelig effekt av disse medikamentene ved COVID-19 sykdom, og pasienter oppfordres til å kontinuere sin ACE hemmer og angiotensin reseptor blokker behandling.*

Konvalesentplasma

Plasma fra pasienter med gjennomgått COVID-19 vil i varierende grad inneholde nøytraliserende antistoff og kan teoretisk brukes som behandling. FDA har gitt konvalesentplasma en begrenset godkjenning (EUA), men denne godkjenningen er omdiskutert. Det er publisert flere randomisert kontrollerte studier på bruk ved Covid-19 sykdom uten sikker effekt på mortalitet i en uselektert sykehuspopulasjon (Li 2020, RECOVERY 2021, Agarwal 2020, Simonovich 2020). Tidlig prehospital bruk har vist effekt på sykdomsprogresjon og innleggelse i to studier (Libster 2021, Sullivan 2022), men ikke i to andre (Alemany 2022, Millat-Martinez 2022). Konvalesensplasma har vært gitt i stort omfang og oppfattes som trygt (Salazar 2020, Xia 2020, Joyner 2020).

Få studier har sett på pasienter med svekket immunforsvar eller hypogammaglobulinemi, men det er kommet en studie som viste mulig effekt hos immunsvekkede i tillegg til noen kasuistikker (Hueso 2020, REMAP-CAP 2021). Monoklonale antistoff vil være et bedre valg om dette er tilgjengelig og antatt virksomt (se over).

Norske blodbanker har konvalesentplasma tilgjengelig ved henvendelse, og en bør da velge plasma fra donor antatt eksponert for samme virusvariant som pasient. Publiserte protokoller har angitt en dosering på 250 ml x 2 gitt med 1-2 døgns mellomrom. Plasmabehandling er forbundet med lett økt risiko for tromboembolisme og pasientene bør være antikoagulert med lavdose enoksaparin/dalteparin.

Immunmodulerende behandling

COVID-19 er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere sykdom. Klinisk kan dette presentere seg med et ARDS-lignende bilde ledsaget av systemisk inflammasjon. Det foregår en rekke studier knyttet til immunmodulerende behandling av Covid-19 og de mest aktuelle medikamentene er oppsummert i tabell 2.

Kortikosteroider

WHO har gitt ut retningslinjer om behandling med systemiske steroider ved COVID-19 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>). Det er en sterk anbefaling for bruk av systemiske steroider ved alvorlig og kritisk Covid-19 (se nedenfor). Anbefalingen er opprettholdt i senere oppdateringer. Retningslinjene baserer seg på en metaanalyse av 7 RCT (inkl. den britiske RECOVERY-studien), som viser en gevinst på overlevelse av steroidbehandling hos pasienter med alvorlig eller kritisk COVID-19, men ikke ved mild eller moderat sykdom (Sterne 2020). Det skal nevnes at flere av de randomiserte

studiene ble stoppet før planlagt etter at RECOVERY-studien ble publisert, og de fleste enkeltstudiene har derfor ikke selvstendig styrke til å vise behandlingseffekt av steroider (Sterne 2020).

RECOVERY studien viste at dexametason i lave doser reduserte mortalitet hos COVID-pasienter som ble behandlet på respirator eller fikk oksygentilførsel, men ikke hos pasienter uten respirasjonssvikt; det var tvert imot antydning til økt dødelighet i denne gruppen (Horby 2020). Det bemerkes at RECOVERY populasjonen har en betydelig høyere mortalitet sammenliknet med norske tall, og graden av effekt er ikke direkte overførbart til en norsk populasjon. En randomisert studie publisert i JAMA 2021 undersøkte effekt av 12 mg vs 6 mg dexametason hos pasienter med uttalt hypoksi (>10 l O₂/min eller mekanisk ventilering). Den viste numerisk redusert dødelighet (27,1% vs 32,3% etter 28 dager) og tid uten livsstøttende behandling i gruppen som fikk høy dose, men forskjellene kom ikke ut signifikant, muligens pga lav styrke (COVID STEROID 2 Trial Group, 2021). Median alder var 65/64 år.

Tabell 3. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler ved Covid-19

Virkestoff	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Steroider	Stor RCT	Økt infeksjons tendens	Ja
Tocilizumab eller sarulimab	Store RCT	Cytopenier	Ja
Anakinra	Flere RCT	Lokale reaksjoner	Ja
Baricitinib	RCT	Cytopenier	Ja

Utover de kliniske parameterne, er det noe begrenset kunnskap om stratifisering til undergrupper som har nytte eller uheldig virkning av steroidbehandling. I RECOVERY var det ingen effekt i gruppen av pasienter med mindre enn 7 dagers sykehistorie ved inklusjon (RR 1,01). Effekten var også bare tydelig ved alder <70 år. Pas med annen underliggende immunosuppresjon er ikke inkludert. En *observasjons*-studie fra COVIP-studien på ICU-pasienter >70 år, viste økt dødelighet i gruppen som hadde fått steroider (53% vs 42%) (Jung 2021). Resultatet var konsistent ved subgruppe analyser, bl.a. alder, skrøpeligheit, symptomvarighet m.v.

Alvorlig COVID-19 er ifølge WHO sine retningslinjer definert som respirasjonssvikt med O₂-metning <90% (uten ekstra oksygen) eller respirasjonsfrekvens > 30/minutt eller bruk av aksessorisk respirasjonsmuskulatur, mens *kritisk* COVID-19 er intensivpasienter med ARDS, sepsis eller septisk sjokk. *Disse grensene er ikke absolutte, og alvorlighetsgrad av respirasjonssvikt må også baseres på klinisk skjønn, herunder pasientens habituelle status.* Det avgjørende for å ha effekt av steroider, er om pasienten er i den *sene inflammatoriske fasen* av sykdommen, manifestert med lungefortetninger, O₂-behov og forhøyede inflammasjonsparametere (vs tidlig viremiske fase), og dette må vurderes klinisk/individuell uavhengig av oppgitt symptomvarighet, alder m.v. Immunsvekkede kan ha forlenget viremisk

fase. Ved kjent lungesykdom/KOLS vil det kunne være indikasjon for steroider i tidlig fase som ved eksacerbasjoner av andre årsaker.

Anbefalingen for aktuelle pasienter er systemiske steroider i inntil 7-10 dager. Foreslått likeverdige alternativer er dexametason 6 mg x 1 iv./po., hydrokortison 50 mg x 3 iv., methylprednisolon 10 mg x 4 iv. eller prednisolon 40 mg x 1 po. (Lamontagne 2020).

Interleukin-6 reseptor blokkering

Tocilizumab/sarilumab:

Tocilizumab (RoActemra®) er et monoklonalt antistoff som blokkerer interleukin-6 reseptorene, med godkjent indikasjon for blant annet revmatoid artritt, cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR-T behandling og nå også alvorlig Covid-19 sykdom. Medikamentet er godkjent for bruk hos voksne pasienter med Covid-19 som får behandling med deksametason og som krever tilførsel av oksygen/ ventilasjonsstøtte.

Interleukin-6 er sentralt cytokin i patogenesen ved ARDS, inkludert ved COVID-19, og CRP er en god markør for serumnivået (Wu 2020). Tocilizumab kan gi cytopenier men tolereres vanligvis godt. Fire randomiserte studier har ikke vist effekt av tocilizumab på overlevelse (Rosas 2021, Stone 2020, Salama 2020, Soin 2021). Felles for disse fire studiene er imidlertid at de ble utført tidlig i pandemien, og få av pasientene har fått steroider.

I randomiserte prospektive studier hvor > 80% av pasientene samtidig har fått steroider finner man noe effekt av tocilizumab:

1) I REMAP-Cap studien (Gordon 2021) ble pasienter tiltrengende organunderstøttende behandling på intensivavdeling randomisert til enten tocilizumab (n= 353), sarilumab (n= 48) eller standard of care (SOC) (n= 402). Primært endepunkt er kombinasjon av in-hospital dødelighet (IHM) + antall dager uten organunderstøttende behandling (DUOB) talt opp ved dag 21. For pasienter som fikk tocilizumab var odds ratio 1.64 (95%CrI 1.25 - 2.14) for IHM/DUOB vs SOC. In-hospital mortality for IL-6 gruppen var 27% versus 36% i kontrollgruppen. Analyse av 90-dagers overlevelse er gjort med begge IL-6 blokkerne samlet vs SOC, og hazard ratio er 1.61 (95% CI 1.25 -2.08) til fordel for IL-6 blokkerne.

2) I Recovery-studien (Horby 2021) ble pasienter med hypoksi (O₂ < 92% eller behov for O₂-tilførsel) + CRP > 75 randomisert til enten tocilizumab (n=2022) eller SOC (n= 2094). 82% av pasientene stod på steroider ved inklusjon. 55% fikk respirasjonsstøtte hvorav 14% var på respirator. Hoved endepunkt er 28- dagers mortalitet. 31% av pasienter som fikk tocilizumab døde, versus 35% av pasienter på SOC; dette gir rate ratio 0.86; (95% [CI] 0.77-0.96; p=0.007).

I tillegg har WHO utført en metaanalyse (Shankar-Hari 2021) basert på 27 studier med til sammen 10900 pasienter. Hovedfunnet her var redusert 28 dagers mortalitet fra 25% til 22% ved bruk av IL-6 blokker, enten tocilizumab eller sarilumab. Sarilumab er som tocilizumab et monoklonalt antistoff som blokkerer IL-6 reseptorene, godkjent for bruk ved revmatoid artritt.

De fleste pasientene i de inkluderte studiene fikk steroider, **og det var kun signifikant redusert mortalitet hos pasienter på steroider** (OR 0,79 med steroider, OR 1,09 uten). Effekt av IL-6 blokker kunne vises hos pasienter som ved inklusjon trengte oksygentilskudd; enten på nesegrime, maske, high-flow eller NIV. For pasienter som allerede var på respirator når de fikk IL-6 blokker var det ikke signifikant reduksjon i 90-dagers mortalitet. Langt de fleste pasienter i studien fikk tocilizumab, og ved oppsplitting av analysene kunne det kun påvises sikker signifikant effekt av tocilizumab, men ikke av sarilumab, muligvis grunnet for lav styrke med for

få pasienter som fikk sarulimab. Likevel angir nå de fleste guidelines ut fra en antatt klasseeffekt sarulimab som et alternativ til tocilizumab, dersom man ikke har tilgang på tocilizumab. I Norge er sarulimab registrert, men ikke markedsført. Tilgjengelighet er derfor usikker. Ifølge internasjonale retningslinjer (NIH, IDSA, NICE) er dosering 400 mg iv som engangsdose. Midlet er egentlig beregnet for sc injeksjon, og ferdigfylt penn kan ikke benyttes for å tilberede iv infusjon. Sarulimab er ikke formelt godkjent av EMA til behandling av Covid -19.

Sett med norske øyne er dødeligheten høy i de randomiserte studiene. Den absolutte reduksjonen er liten (blir statistisk signifikant grunnet det høye antallet pasienter), og ved lavere mortalitet som i Norge blir number-needed-to-treat derfor høyt.

Studiene er utført før Omikronvarianten ble dominerende, og de fleste pasientene er uvaksinerte. Det er ikke publisert lignende kliniske studier etter at Omikron ble dominerende. Overførbarheten av funnene til dagens situasjon høsten 2022 med Omikron og gjennomvaksinert befolkning er derfor usikker, men kriteriene under anbefales fulgt fortsatt inntil evt nyere kliniske data foreligger.

Basert på internasjonale anbefalinger (eks NIH, NICE, IDSA, Vårdprogram Covid-19) synes følgende kriterier å være mest relevante ved vurdering av bruk av tocilizumab:

Obligat kriterium: Pasienten mottar kortikosteroider.

Dernest vektlegges:

- Moderat/alvorlig respirasjonssvikt definert som $SaO_2 < 90-93\%$ på romluft og er i behov for highflow oksygen, NIV eller respiratorbehandling
- Er i forverring definert som endret nivå på respirasjonsstøtte eller nyoppstått pressorbehov
- Har ikke vært på respirator eller har fått annen organstøttende behandling mer enn 24 timer
- Systemisk inflammasjon
- Ikke holdepunkt for bakteriell ko-infeksjon
- Er relativt tidlig i sykdomsforløpet

Indikasjonene for tocilizumab vil være nokså sammenfallende med indikasjonene for *baricitinib*. Sammenlignet med *baricitinib* har tocilizumab lang halveringstid, som jo kan være en ulempe. Viser ellers til avsnittet om *baricitinib* om avveininger for bruk av tocilizumab versus *baricitinib*.

Tocilizumab bør ikke gis ved transaminaser $> 4-5$ ganger øvre referanseområde, bakteriell superinfeksjon, trombocytopeni eller annen samtidig immunsuppresjon. Det er foreløpig ingen studier som tilsier at vaksinerte skal vurderes annerledes enn uvaksinerte. *Vær oppmerksom på at CRP suppresseres og kan ikke brukes som mål på inflammasjon i 2-3 uker etter at man har gitt tocilizumab, delvis samme effekt også for procalcitonin.*

Dosering: 8 mg/kg intravenøst, maksimal dose 800 mg, rundes opp/ned til nærmeste pakningsstørrelse, kun en enkelt dose.

EMA har nylig godkjent bruk av tocilizumab for alvorlig COVID-19.

Siltuksimab

Siltuksimab er et monoklonalt antistoff som bindes til løselige bioaktive former av IL-6, som dermed ikke kan bindes til IL-6 reseptor. Godkjent indikasjon er behandling av Multisentrisk Mb Castleman. Ingen effekt av siltuksimab kunne vises i en åpen randomisert studie. (Declercq 2021). Ingen andre randomiserte studier er publisert. *Anbefales derfor ikke brukt mot Covid-19.*

Anakinra: Interleukin-1 blokkering

Anakinra (Kineret®) er en interleukin-1 reseptor blokker med godkjent indikasjon for revmatoid artritt og periodiske febersyndromer. Interleukin-1 er en sentral cytokin i patogenesen ved ARDS og sannsynlig også COVID-19 (Raymondos 2012, Liu 2020, Alosaimi 2020).

Anakinra settes subkutant og kan gi kraftige lokale reaksjoner, men har i praktisk bruk ellers lite bivirkninger og kort halveringstid. Noen retrospektive studier angir lite bivirkninger (Cavalli 2020, Dimopolous 2020). En fransk studie viste redusert behov for respirator hos pasienter innlagt med alvorlig Covid-19 som fikk anakinra sammenlignet med historiske kontroller (Huet et al, Lancet Rheum 2020). Den franske ANACONDA studien er imidlertid stoppet grunnet økt forekomst av bivirkninger (clinicaltrials.gov), mens COROMUNO-ANA ble stoppet grunnet manglende effekt av anakinra ved mild til moderat Covid-19 (CORIMUNO study group 2021). Anakinra har inngått som en av flere studiearmene i REMAP-CAP studien, og en rapport som foreløpig kun er tilgjengelig som preprint viser at anakinra ikke er effektivt hos pasienter med kritisk COVID-19 (Derde 2021). En publisert studie viser imidlertid mortalitetsreduksjon ved bruk av anakinra hos pasienter med moderat sykdom, basert på pasientseleksjon ut fra et nivå av biomarkøren suPAR >6 ng/mL i plasma (Kyriazopoulou 2021).

EMA har nå gitt godkjenning av anakinra til bruk hos pasienter som tilfredsstillende kriteriene i denne studien. suPAR analyseres ikke rutinemessig i Norge, men et alternativ er at pasientene tilfredsstillende to av følgende kriterier: CRP>50, nøytrofil/lymfocytt ratio >5.5, ferritin >700, ASAT <44. Anakinra inngår ikke i behandlingsanbefalinger fra WHO eller NIH.

Janus kinase (JAK) hemmere

JAK-STAT systemet formidler signaler fra reseptorer på celleoverflaten til cellekjernen, og er dermed nedstrøms signalvei som aktiveres av bl.a IL-6 binding til celleoverflatereseptor. Blokkering av JAK-STAT signalering er derfor et rasjonelt immundempende alternativ til å blokkere selve IL-6 binding til reseptor, som ved tocilizumab behandling. JAK-1 og 2 (Janus Kinase) er sentrale kinaser i JAK-STAT signalveien og blokkeres av baricitinib. Behandlingen er en velkjent immundempende behandling innen reumatologi og dermatologi. Baricitinib (Olumiant) er den best studerte JAK hemmeren ved alvorlig COVID-19. Utover signalveisblokkering er det postulert mulig hemming av virus opptak i lungeceller. Status for kliniske studier av JAK hemming, og anbefalinger fra internasjonale retningslinjer er ved denne dokumentrevisjonen:

I ACCT2 studien (n=1033) viste kombinasjon av remdesivir og baricitinib versus remdesivir alene, en signifikant reduksjon i tid til bedring for pasienter på high-flow eller NIV på 10 mot 18 dager (Kalil 2020). Bedring var definert som reduksjon i WHO alvorlighetsgrad ned til kategori 1,2,3. Mortalitet i baricitinib armen var 5,1% versus 7,8% i kontrollgruppen, men nådde ikke signifikans. En vesentlig begrensning i ACTT2 var at steroider ikke var del av standard behandling, slik at effekten av baricitinib i kombinasjon med steroider ikke kunne evalueres.

I COV BARRIER studien (n=1525) ble det ikke vist forskjell mot placebo på det primære kompositt endepunktet progresjon til high-flow, NIV eller død dag 28 (Marconi 2021). Men sekundær endepunktene mortalitet på dag 28 og 60 viste signifikant reduksjon på henholdsvis 8% mot 13% (HR 0.57; 95% CI, 0.41–0.78), og 10% mot 15%. Forskjell i mortalitet var mest uttalt i gruppen som fikk high-flow eller NIV behandling (17,5% mot 29,4%), mens det ikke var forskjell for pasienter som fikk oksygen på nesegrime (lav-flow). 86% fikk steroider. I STOP-COVID studien (n= 289) ble pasienter som ikke var respiratortrengende eller hadde immunsviktilstander randomisert til tofacitinib (JAK-1 og 3 hemmer) eller placebo (Guimaraes 2021). 89% fikk steroider. Primærendepunktet død eller respirasjonssvikt innen dag 28 ble nådd hos 18,1% i tofacitinib armen og 29% i placebogruppen (RR 0.63; 95% CI, 0.41–0.97). Totalmortalitet innen dag 28 var 2,8% i tofacitinib armen og 5,5% i placebogruppen.

I RECOVERY studien ble 8156 SARS-CoV2 positive pasienter med behov for sykehusinnleggelse randomisert til baricitinib eller standard behandling. 95% fikk deksametason, 23% tocilizumab, 67% fikk enkel O2 tilførsel, 24% non-invasiv ventilasjon og 3% invasiv ventilasjon. Primærendepunktet 28 dagers mortalitet ble observert hos 12% av baricitinib behandlede og hos 14% på standard behandling. Det gav aldersjustert RR på 0.87 (95% CI 0.77-41 0.98). Denne relative risikoreduksjonen på 13% er lavere enn i de tidligere publiserte studier, og kan skyldes tilfeldigheter eller utvanning av baricitinib effekten grunnet flere pasienter med mild sykdom i RECOVERY studien. I subgruppe analysen av pasienter som også fikk tocilizumab (og derfor antatt sykere pasienter) var effekten større, med RR 0.79 (0.63–1.00). Baricitinib reduserte også risikoen for det sekundære kompositt endepunktet progresjon til invasiv ventilasjon eller død, med aldersjustert RR på 0.90; 95% CI 0.81- 0.99). RECOVERY forfatterne inkluderte egne resultater i en metaanalyse av alle publiserte baricitinib studier (n=11888), og fant i denne analysen en relativ risikoreduksjon for død på 20% (RR 0.80; 95% CI 0.71-0.89; p<0.001). Det ble i baricitinib armen hverken observert økt non-Covid mortalitet, økt forekomst av infeksjoner eller økt trombosedens. Forfatterne konkluderer med at baricitinib reduserer mortalitet hos sykehusinnlagte med en femtedel, og behandlingsgevinsten er uavhengig av om pasientene allerede får behandling med de andre immunsuppressive midlene deksametason, og tocilizumab, og kan vurderes som tilleggsbehandling til disse.

I SOLIDACT inkluderes nå kun immunsupprimerte pasienter for baricitinib behandling, en pasient gruppe hvor det er av spesiell interesse å avklare rollen til ytterligere immunsuppresjon.

Baricitinib og tofacitinib fikk FDA EUA (Emergency Use Authorization) i juli 2021, mens de er fortsatt under vurdering i EMA. I NIH retningslinjene (1) anbefales baricitinib eller tocilizumab for pasienter på steroider som får raskt økende oksygenbehov, mens tocilizumab anbefales for pasienter som trenger overføring til intensiv innenfor et 24 timers intervall.

I siste WHO behandlingsretningslinjer (14.01.22) sidestilles baricitinib med tocilizumab, og får en sterk anbefaling som tillegg til steroidbehandling ved alvorlig og kritisk COVID-19. Valget mellom de to midlene anbefales styrt av tilgjengelighet, kostnader og erfaring med dem. I WHO retningslinjene gis en betinget anbefaling mot bruk av tofacitinib.

Med RECOVERY studien åpnes det nå for trippel immunsuppressiv behandling, men det har foreløpig ikke funnet veien til ovennevnte toneangivende retningslinjer.

Standard dosering av baricitinib er 4 mg x 1 i 14 dager eller til utskrivelse, og dose reduksjon til 2 mg x 1 ved GFR > 30 ml/min < 60 ml/min. Ved GFR < 30 ml/min frarådes bruk av baricitinib.

BARI-SOLIDACT, en fase 3 multisenter RCT ble stoppet prematurt etter rekrutering av 275 pasienter grunnet tilkommet evidens for overlevelsesgevinst av baricitinib fra RECOVERY studien. BARI-SOLIDACT fikk dermed ikke statistisk styrke til å evaluere effekt på overlevelse. I en post-hoc-subgruppe analyse, ble det imidlertid vist større forekomst av alvorlige infeksjoner og respirasjonskomplikasjoner hos vaksinerte versus uvaksinerte pasienter (46,9% vs 38,3%). Vaksinerte var i snitt 11 år eldre og hadde flere komorbiditeter enn uvaksinerte. Med forbehold om få pasienter og en ikke prespesifisert post-hoc analyse, er det likevel et sikkerhetsobservandum at immunsuppresjon kan være ugunstig hos eldre vaksinerte multimorbide pasienter. EMA har avvendt godkjenningen av baricitinib etter blant annet dette mulige sikkerhetssignalet fra BARI-SOLIDACT.

For all immunsuppressiv behandling ved COVID-19 er kunnskapsgrunnlaget for behandling av allerede immunsupprimerte svært sparsomt. For infeksjon med de nå sirkulerende Omicron varianten er datagrunnlaget enda svakere.

Tromboseprofylakse ved Covid-19

Allerede tidlig i 2020 kom det rapporter om uvanlig høy forekomst av tromboembolisk sykdom, særlig lungeemboli, hos innlagte pasienter med Covid-19. En rapport fra New York viste høy insidens av lungeemboli, tross standard profylakse, hos pasienter under intensivbehandling (Klok 2020). Det ble også tidlig registrert en sammenheng mellom høy D-dimer og økt morbiditet/mortalitet (Tang 2020; Zhou 2020), og sannsynlighet for VTE kan relateres til grad av D-dimer økning.

I WHO's første veileder for behandling av Covid-19 fra mai 2020 ble tromboseprofylakse anbefalt til alle innlagte pasienter med Covid-19. Det har vært luftet av flere om alvorlig Covid-19 pasienter bør ha høyere dose enn vanlig som profylakse. Det er også reist spørsmål om heparin kan ha en virkning utover den antikoagulatoriske (antiinflammatorisk/antiviral) ved Covid-19 sykdom (ATTACC 2021)

En retrospektiv studie viste lavere dødelighet ved terapeutisk dose antikoagulasjon sammenliknet med profylakse-dose, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (Nadkarni 2020). Liknende funn i flere studier. Det er ila 2021 kommet randomiserte studier som ikke viser signifikant effekt av hverken terapeutisk eller intermediær dose heparin/LWMH til pasienter med alvorlig/kritisk Covid-19 (INSPIRATION investigators og REMAP-CAP m.fl, 2021). Sistnevnte forskningsgrupper undersøkte også effekt på pasienter med *moderat/ikke-kritisk* Covid-19, publisert i august 2021 (ATTACC m.fl. 2021). Denne viste en signifikant økt overlevelse uten behov for organstøttende behandling de første 21 dager i gruppen med terapeutisk dose (80,2% vs 76,4%). Effekten var tydeligst ved høy d-dimer (> 2x ULN), ikke signifikant ved d-dimer < 2x ULN. Det var en liten forskjell i dødelighet (7,3 vs 8,2 %). Forekomst av større blødninger var hhv 1,9% og 0,9%. En studie fra Brasil viste ingen effekt av terapeutisk dose p.o. antikoagulasjon (rivaroxaban) vs standard profylakse hos *stabile* Covid-19 pas (Lopes 2021).

Dataene tyder på en viss effekt av høyere dose heparin/LMWH som profylakse på *moderat* syke innlagte pasienter, først og fremst med reduksjon i behov for organstøttende behandling. Dette er

nå tatt inn amerikanske retningslinjer (American society of hematology og NIH), som en *betinget* anbefaling. Gitt på hele populasjonen, uten nærmere risikostratifisering, synes ikke effekten tydelig nok som grunnlag for å endre praksis. Men tromboseprofylakse er fortsatt anbefalt til alle pasienter innlagt med Covid-19.

Acetylsalisylsyre har vært foreslått i behandling ved Covid-19 på bakgrunn av dens antitrombotiske egenskaper. Flere studier har vist en viss forekomst av arteriell tromboemboli. Recovery-gruppen publiserte en studie der 150 mg ASA sammenliknes med SOC (RECOVERY 2022). Den viste ingen assosiasjon til hverken reduksjon i dødelighet dag 28 eller progresjon til invasiv respirasjonsstøtte.

Behandling av gravide

Det foreligger ikke egne anbefalinger for medisinsk behandling av Covid-19 hos gravide fra WHO. NIH angir at gravide bør behandles etter samme prinsipper som andre pasienter, men anbefaler å vurdere risiko opp mot nytte der det mangler data og det kan være teoretisk risiko for fosterskade. Kortikosteroider er trygt å bruke under svangerskap, men deksametason passerer placenta i større grad enn prednisolon. Prednisolon vil derfor være foretrukket med mindre man samtidig ønsker lungemodning av fosteret før eventuell forløsning.

Monoklonale antistoff er ansett trygt å bruke under graviditet med mulig unntak for antistoff med forlenget halveringstid som cligavimab/tixagevimab. Cligavimab/tixagevimab er i Norge foreløpig kun tilgjengelig gjennom Discovery-studien og anbefales der ikke brukt til gravide. Konvalesensplasma anses også trygt.

Det mangler data for øvrige immunmodulatorer men vi vet at både tocilizumab og JAK-hemmere kan passere placenta, og NIH gir konkret anbefaling om forsiktighet med tocilizumab. Remdesivir er sannsynlig trygt å bruke under graviditet men øvrige antiviralia anbefales foreløpig ikke.

Referanser.

1. ACTIV-3/TICO Study Group. Efficacy and safety of two neutralizing monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-96 plu BRII-198, for adults hospitalized with COVID-19: a randomized controlled trial. *Lancet Inf Dis*, 2021
2. ACTIV-3 / TICO Study Group. Tixagevimab/ cilgavimab for treatment of hospitalised COVID-19 patients: A randomised, double-blind phase 3 trial. Preprint, 2022.
3. Ader et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022.
4. Aggarwal A, et al. SARS-CoV-2 Omicron BA.5: Evolving tropism and evasion of potent humoral responses and resistance to clinical immunotherapeutics relative to viral variants of concern. *EBioMedicine*. 2022 Oct;84:104270
5. Agarwal A et al. PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov.
6. Agostini ML et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Mbio* 2018.
7. Alemany A, et al. High-titre methylene blue-treated convalescent plasma as an early treatment for outpatients with COVID-19: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Mar;10(3):278-288.

8. Ali K, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial CMAJ 2022.doi: 10.1503/cmaj.211698; early-released January 19, 2022.
9. Alosaimi B, et al. MERS-CoV- infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract. *Cytokine* 126 (2020) 154895
10. Andreano E, et al. mRNA vaccines and hybrid immunity use different B cell germlines to neutralize Omicron BA.4 and BA.5. 2022. Preprint.
11. Arora P, et al. Augmented neutralisation resistance of emerging omicron subvariants BA.2.12.1, BA.4, and BA.5. *Lancet Infect Dis.* 2022 Aug;22(8):1117-1118.
12. ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
13. Barrat-Due A, et al. Evaluation of the Effects of Remdesivir and Hydroxychloroquine on Viral Clearance in COVID-19 : A Randomized Trial. *Ann Int Med* 2021.
14. Beigel, Tomashek, Dodd, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final report. *New Eng J Med* 2020.
15. Bernal JA, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in hospitalized patients. *New Eng J Med* 2020
16. Bruel T, et al. Longitudinal analysis of serum neutralization of SARS-CoV-2 Omicron BA.2, BA.4 and BA.5 in patients receiving monoclonal antibodies. 2022. Preprint
17. Butler C, et al. PANORAMIC: Preliminary Analyses from the United Kingdom Randomised, Controlled Open-Label, Platform Adaptive Trial. SSRN. 2022. Preprint.
18. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
19. Calello et al. American college of medical toxicology cautions against off-label prescribing of ivermectin for the prevention or treatment of COVID-19. *Journal of medical toxicology* 2022.
20. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Eng J Med* 2020.
21. Cao Y, et al. BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 escape antibodies elicited by Omicron infection. *Nature.* 2022 Aug;608(7923):593-602
22. Cavalcanti et al. Hydroxychloroquine with or without Azitromycin in Mild-to Moderate COVID-19. *NEJM* 2020.
23. Cavalli G, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheum.* 2020 Jun; 2(6):e325-e331
24. Chen P, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM* 2021.
25. Chen P-J et al. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection* 2020.
26. CORIMUNO study group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med.* Jan 22, 2021.
27. COVID STEROID 2 Trial Group. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA* 2021.
28. Declercq J E et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021.
29. Dhand A, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation* 2021.
30. Del Bello A, et al. Anti-SARS-Cov-2 Monoclonal Antibodies in Solid-Organ-Transplant Patients. *Transplantation*, 2021.
31. Derde L, et al. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab and anakinra for critically ill patients with COVID-19. *MedRxives* 2021.
32. Dimopoulos et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* 2020.
33. Dougan M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *NEJM* 2021.
34. Furtado RHM et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil: A RCT. *Lancet* 2020.
35. Galan et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and global health* 2021.
36. Gordon CA, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *NEJM* 2021.

37. Gordon CJ et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent polymerase from Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020.
38. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *N Engl J Med* 2022; 386: 305-315. doi: 10.1056/NEJMoa2116846.
39. Guimaraes et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *NEJM* 2021.
40. Gupta et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *NEJM* 2021.
41. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022: Apr 14;386(15):1397-1408
42. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
43. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19. *NEJM* 2020.
44. Horby P, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
45. Hueso T, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020.
46. Huet T, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheum*. 2020 Jul; 2(7):e393-e400.
47. INSPIRATION Investigators. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021.
48. Jian F, et al. Further humoral immunity evasion of emerging SARS-CoV-2 BA.4 and BA.5 subvariants. *Lancet Inf Dis*. 2022. Online 27. Sept 2022. In press.
49. Joyner et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2020. In press.
50. Jung C, Wernly B, Fjølner J, et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2021.
51. Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM* 2020.
52. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
53. Kyriazopoulou et al. Early treatment of COVID-19 with anakinra guided by soluble urokinase plasminogen receptor plasma levels: a double-blind, randomized controlled phase 3 trial. *Nat Med* 2021.
54. Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
55. Levin MJ, et al; PROVENT Study Group. Intramuscular AZD7442 (Tixagevimab-Cilgavimab) for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med*. 2022 Apr 20.
56. Li, L., et al., Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
57. Libster R et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *NEJM* 2021.
58. Lim et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial *Jama Intern Med* 2022.
59. Liu J et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020.
60. Lopes R D et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2021.
61. Lopez_Medina et al. Effect of Ivermectin on Time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021.
62. Mancía et al. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *NEJM* 2020.
63. Marconi VC, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER). *Lancet Resp Dis* 2021.
64. Mehra et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
65. Mehra MR et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *NEJM*.
66. Millat-Martinez P, Gharbharan A, Alemny A, et al. Convalescent plasma for outpatients with early COVID-19. December 2, 2021. Preprint. bioRxiv.
67. Misasi J, et al. A multispecific antibody confers pan-reactive SARS-CoV-2 neutralization and prevents immune escape. 2022. Preprint.
68. Montgomery H, et al. Efficacy and Safety of Intramuscular Administration of AZD7442 (Tixagevimab/Cilgavimab) for Early Outpatient Treatment of COVID-19: The TACKLE Phase 3 Trial. *N Engl J Med* 2022
69. Nadkarni GN et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC* 2020.

70. O'Brien MP et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. NEJM 2021.
71. Oldenburg et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection. JAMA 2021.
72. Popp et al. Ivermectine for preventing and treating COVID-19. Cochrane database of systematic reviews 2022.
73. Raymondos K et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. Injury 2012.
74. Ravakirti et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. J Pharm Pharm Sci 2021.
75. Reardon, Sara. Nature 2021
76. [Reis et al. Effect of early treatment with ivermectin among patients with Covid-19. NEJM 2022.](#)
77. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. NEJM 2021.
78. REMAP-CAP. Effect of convalescent plasma on organ support-free days in critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;326:1690-1702.
79. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. Lancet 2020.
80. RECOVERY Study Group. Convalescent plasma in patients admitted to to hospital with COVID-19. Lancet 2021.
81. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19. Lancet 2022.
82. RECOVERY Collaboratory group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021.
83. RECOVERY Collaborative group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2022.
84. Reynolds HR et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. NEJM 2020.
85. Rosas I, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. NEJM 2021.
86. Roman et al. Ivermectin for the Treatment of COVID-19. A systematic review and metaanalysis of RCTs. CID 2021
87. Salama C et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. NEJM 2020.
88. Salazar E et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. Am J Pathol. 2020
89. Simonovich VA, Burgos Pratz P, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. NEJM 2020
90. Sterne, Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Meta-analysis. JAMA 2020.
91. Soin et al. Tocilizumab plus standard of care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19 associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicenter, randomized, controlled phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021.
92. Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. N Engl J Med Oct 21 2020
93. Sullivan DJ, et al. Early Oupatient Treatment for Covid-19 with Convalescent Plasma. N Engl J Med 2022; 1700-1711.
94. Takashita E, et al. Efficacy of Antiviral Agents against the SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.2. N Engl J Med. April 14, 2022.
95. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. Journal of thrombosis and haemostasis 2020.
96. Tuekprakhon A, et al. Further antibody escape by Omicron BA.4 and BA.5 from vaccine and BA.1 serum. 2022. Preprint
97. Vallejos J et al. Ivermectin to prevent hospitalization in patients with COVID-19, a RCT. BMC infectious diseases 2021.
98. Villar et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020.
99. Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19; a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. Lancet 2020.
100. Wang Q, et al. Resistance of SARS-CoV-2 Omicron Subvariant BA.4.6 to Antibody Neutralization . 2022. Preprint.
101. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. NEJM 2020.

102. WHO. Master Protocol. A Multi--centre, Adaptive, Randomized, Double--Blind, Placebo Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID--19 in Hospitalized Patients 2020.
103. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. NEJM 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
104. WHO Solidarity Trial Consortium. Remdesivir and three other drugs for hospitalised patients with COVID-19: final results of the WHO Solidarity randomised trial and updated meta-analyses. Lancet 2022.
105. Wu Z et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020.
106. Xia X et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. Blood 2020.
107. Yamasoba D, et al. Sensitivity of novel SARS-CoV-2 Omicron subvariants, BA.2.11, BA.2.12.1, BA.4 and BA.5 to therapeutic monoclonal antibodies. Preprint. bioRxiv.
108. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.