

# Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

## Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

12.12.2021

V12

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: Olav Lutro
- NFIM LIS lege: Hanna Eilertsen
- Assosiert medlem/EU ekspertpanel: Jan Kristian Damås

## Oppsummering og endringer fra forrige versjon

*Det publiseres stadig flere kliniske behandlingsstudier av god kvalitet på Covid-19. Studiene dekker medikamenter med både antiviral og immunmodulerende effekt men foreløpig er det fortsatt bare behandling med deksametason og for visse pasienter også tocilizumab og monoklonale antistoff som har vist gunstig effekt på sykdomsforløpet.*

*De viktigste endringene siden forrige versjon er:*

*-Sarulimab kan vurderes som erstatning for tocilizumab*

*-JAK-hemmerne baricitinib og tofacitinib har vist gunstig effekt i nylig publiserte studier.*

## Hensikt og omfang

Dette er et levende dokument som planlegges oppdatert jevnlig i løpet av COVID-19 pandemien med den til enhver tid tilgjengelige kunnskapen om terapimuligheter. Fokus i dette dokumentet, og mandatet fra NFIM, er å gi en oppdatert oversikt over antivirale og immunmodulerende medikamenter som er inkludert i ulike behandlingsstudier av COVID-19. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. Dokumentet vil gi en oversikt over pågående COVID-19 studier i Norge, aktuelle antivirale legemidler (tabell 1) og immunmodulerende terapi (tabell 2).

## Behandlingsstudier i Norge

Flere norske sykehus deltok i NOR-Solidarity som var del av den WHO-koordinerte behandlingsstudien WHO Solidarity (WHO Master protocol, 2020). I den norske delen av studien ble det opprinnelig igangsatt tre armer: Remdesivir, hydroksyklorokin eller standard behandling, som ble stanset grunnet manglende effekt. NOR-Solidarity er nå pauset i Norge.

EU SolidAct er en norsk-ledet Europeisk plattformstudie for COVID-19 og fremtidige pandemier. Plattformen er godkjent for fase 2 og fase 3 studier. I alt 10 norske sentre deltar i den første studien, en placebokontrollert fase 3 studie av JAK-hemmeren baricitinib hos pasienter med alvorlig og kritisk COVID-19. Det er aktuelt å legge til flere studiearmer dersom pandemien fortsetter.

## Nyttige lenker

WHO living guidelines: <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E>

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>

## 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, men data på flere av disse medikamentene er foreløpig kun tilgjengelig som pressemeldinger og abstracts. Unntaket er foreløpig remdesivir som også har vært studert i flere studier med sykehusinnlagte pasienter. Farmakologi-gruppen ved University of Liverpool har lagt ut en hjemmeside om drug-drug interactions med aktuelle legemidler ved COVID-19: <http://www.covid19-druginteractions.org/>. De foreløpig mest aktuelle antivirale legemidlene ved COVID-19 infeksjon er oppsummert i tabell 1.

**Tabell 1. Oversikt over pre-hospitale behandlingsstudier av antivirale midler mot COVID-19**

Legemiddel	PF-332 /ritonavir (PAXLOVID™)	Molnupiravir	Remdesivir
<b>Endepunkt</b>	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse eller død innen 28 d
<b>Populasjon</b>	Symptomer <3d Høy-risiko pasienter	Mild/moderat sykdom. Minst 1 risiko-faktor	Høy-risiko pasienter, >80% eldre enn 60 år
<b>Effekt-størrelse</b>	3/389 (0.8%) (PAXLOVID™) 27/385 (7.0%) (placebo) p<0.0001 <b>RRR =89%</b>	48/709 (6.8%) (molnupiravir) 68/699 (9.7% ) (placebo) p=0.022 <b>RRR= 30%</b>	2/279 (0.7%) (Remdesivir) 15/283 (5.3 %) (placebo) p=0.008 <b>RRR=87%</b>
<b>Publikasjon</b>	Pressemelding 05.11.21 (Pfizer) Interrim analyse	Pressemelding 01.10.21 og 26.11.21 (MSD)	Hill JA, et al. PINETREE study, Abstract ID week 2021

### 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 nylig vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 87% i en pre-hospital studie av høy-risikopasienter, med en stor andel pasienter eldre enn 80 år. Det var imidlertid ingen målbar effekt på viruseradikasjon fra nasofarynxprøver. Studien er avsluttet, men resultatene er foreløpig kun publisert i form av abstract og pressemelding (Hill JA, PINETREE study, ID week 2021).

RDV er nå studert i fem store randomiserte studier (RCT) av sykehusinnlagte pasienter. De første resultater fra en RCT ble publisert i Lancet i april 2020, og viste ingen sikker klinisk effekt (Wang Y, Lancet 2020). Preliminære resultater fra WHO Solidarity-studien viste ingen mortalitetsreduksjon av remdesivir hos sykehusinnlagte pasienter med Covid-19 (WHO Solidarity Trial Consortium, N Eng J Med 2020). Resultatene står i kontrast til en NIH-ledet amerikansk studie som fant at remdesivir reduserer antall liggedøgn på sykehus (Beigel et al, NEJM 2020). Subgruppeanalyser fra WHO Solidarity viser entydig at remdesivir ikke har noen gunstig effekt blant respiratorbehandlede pasienter. Blant ikke-ventilerte pasienter viser effektestimatet enten ingen effekt eller en marginal relativ risikoreduksjon i dødelighet. NOR Solidaritystudien (Barratt-Due et al, Ann Int Med 2021) og Discoverystudien (Ader F, Lancet Inf Dis 2021) viste heller ingen effekt av remdesivir på viruseradikasjon fra nasofarynxprøver. De

endelige resultatene fra WHO Solidaritystudien er snart ventet og vil sammen med data fra de øvrige studiene avklare om remdesivir kan være et aktuelt legemiddel for sykehusinnlagte pasienter.

*I USA har FDA gitt remdesivir en såkalt Emergency Use Authorization (EUA), og det Europeiske legemiddelverket (EMA) har gitt legemiddelet en såkalt conditional marketing authorisation for behandling av COVID-19. Remdesivir har per i dag ikke markedsføringstillatelse i Norge.*

### **PF-332 /ritonavir (PAXLOVID™)**

PAXLOVID™ er en peroral ritonavir-boostret proteasehemmer som er utviklet spesifikt mot COVID-19. I en planlagt interrim-analyse fra den prehospitala EPIC-HR studien, ble PAXLOVID™ nylig vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 89%. Studien er nå avsluttet grunnet det sterke effektestimater. Resultatene er foreløpig kun presentert i form av pressemelding (05.11.21, Pfizer).

*Paxlovid er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge, men kan bli et aktuelt legemiddel for peroral behandling av ikke-innlagte pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom.*

### **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 interrim-analyse fra den prehospitala 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 foreløpig 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. Molnupiravir testes nå ut i den nylig etablerte prehospitala plattformstudien PANORAMIC i Storbritannia.*

*Molnupiravir er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge. Grunnet de store uklarhetene i resultatene fra MOVE-OUT studien er det foreløpig ikke anbefalt å bruke molnupiravir utenom kontrollerte studier.*

*Molnupiravir er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge. Grunnet de store uklarhetene i resultatene fra MOVE-OUT studien er det foreløpig vanskelig å anbefale bruk av molnupiravir utenom kontrollerte studier.*

## **Spesifikke antistoffer mot SARS-CoV-2**

Flere produsenter har laget spesifikke monoklonale antistoffer mot SARS-CoV-2 som nå inngår i kliniske behandlingsstudier (se tabell). Flere studier har vist god effekt av monoklonale antistoffer hos ikke-hospitaliserte pasienter og RECOVERY-studien viste moderat effekt på mortalitet av behandling med casirivimab/imdevimab hos seronegative innlagte pasienter (30% vs 24% mortalitet) (Chen et al, NEJM 2020; Dougan et al, NEJM 2021; Weinreich et al, NEJM 2021; RECOVERY group, preprint 2021).

Casirivimab/imdevimab har også vist seg å fungere som post-eksponerings profylakse gitt subkutant (O'Brien, NEJM 2021). Tixagevimab/cilgavimab er lantidsvirkende antistoff som skal ha vist effekt både som post- og preeksponeeringsprofylakse (pressemeldinger fra PROVENT- og TACKLE-studiene).

Legemiddel	REGN-COV2 (casirivimab/ imdevimab)	AZD7442 (tixagevimab/ cilgavimab)	Sotrovimab	Bamlanivimab/ etesivimab	Regdanvimab
<b>Produsent</b>	<b>Regeneron</b>	<b>AstraZeneca</b>	<b>GSK</b>	<b>Eli Lilly</b>	<b>Celltrion</b>
<b>Endepunkt</b>	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
<b>Populasjon</b>	Kohort 1 ≥18 år Kohort 2 <18 Kohort 3 gravide	Mild/moderat, 90% høy risiko	Symptomer <5d Minst 1 risiko-faktor	Mild/moderat, 50% ungdom/kvinner	Mild/moderat sykdom
<b>Effekt-størrelse</b>	18/1355 (1.3%) (REGN-COV2) 62/1341 (4.6%) (placebo) P<0.001 <b>RRR= 71%</b>	18/407(4.4 %) (AZD) 37/415 (8.9 %) (placebo) <b>RRR= 51%</b>	3/291 (1%) (sotrovimab) 21/292 (7%) (placebo) P=0.002 <b>RRR = 85%</b>	11/518 (2.1%) (baml/etse) 36/517 (7%) (placebo) P<0.001 <b>RRR=70%</b>	14/446 (3.1 %) (Regdanvimab) 48/434 (11.1%) (placebo) P < 0.0001 <b>RRR= 72%</b>
<b>Publikasjon</b>	Weinreich, NEJM 02.21.2021	Pressemelding 11.10.21 (AZ)	Gupta, NEJM 18.11.2021	Dougan, NEJM 07.10. 2021	Abstract ID week 11.11.21 (EMA) Pressemelding

Monoklonale antistoff vil kunne være særlig nyttig hos pasienter med svekket immunforsvar som ikke kan forventes å utvikle egne antistoff. Ved flere sentre er dette nå standardbehandling for organtransplanterte (Dhand et al, Transplantation 2021; Del Bello et al; Transplantation 2021). Effekten av de spesifikke antistoffene mot omikron-varianten av viruset er foreløpig ikke klarlagt.

Norge har gjennom EU inngått avtale om innkjøp av casirivimab/imdevimab fra Regeneron og de første 100 dosene ble levert i oktober med ny levering første kvartal 2022. Sotrovimab vil sannsynligvis være tilgjengelig i begrenset omfang før nyttår med ytterligere levering i januar, og tilsvarende skal bamlanivimab/etesivimab være tilgjengelig i januar. WHO gir betinget anbefaling om casirivimab/imdevimab til bruk hos alvorlig syke seronegative pasienter. Vi har samtidig immunsupprimerte pasienter som er seropositive men med en svak respons og dårlig T-celle immunitet som vil være aktuelle for behandling med SARS-CoV-2-spesifikt antistoff. Det er de regionale helseforetakene som får tildelt medikamentene og en prioritering i bruk av disse bør forankres hos fagdirektør.

## Andre legemidler med mulig effekt ved COVID-19 sykdom

Ivermectin, hydroxyklorokin og azitromycin

Anti-parasittmiddelet ivermectin har vist *in vitro* effekt i høye doser, men det er ikke støtte for effekt hos mennesker i publiserte randomiserte studier. Falske data og konspirasjonsteorier har ført til utstrakt bruk av middelet som er reseptfritt i mange land (<https://www.nature.com/articles/d41586-021-02081-w>). En studie fra Egypt (n=400) som rapporterte 90% redusert dødelighet er trukket tilbake fra preprint pga påstander om falske data (Elgazzar 2020). En Cochrane review og en review publisert i CID nylig av publiserte RCTer fant ikke effekt av ivermectin (Popp 2021, Roman 2021). Senere mindre RCTer har vist motstridende resultater (Vallejos 2021, Mahmud 2021). Ivermectin er fosterskadelig hos dyr, og kan gi skade i nervesystemet eller blødninger hvis det brukes samtidig med noen vanlig brukte medikamenter. WHO anbefaler ikke bruk av ivermectin utenfor randomiserte kliniske studier.

*Ivermectin anses per i dag ikke som et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.*

Studier tidlig under pandemien antydde effekt av hydroxyklorokin (HCQ). Senere RCTer har ikke vist effekt. En studie av HCQ alene eller i kombinasjon med azitromycin viste ingen effekt på klinisk forløp (Cavalcanti 2020). RECOVERY-studien fant 27% dødelighet i HCQ gruppen sammenliknet med 25% i kontrollgruppen (Horby 2020). WHO Solidarity studien fant ingen effekt på dødelighet eller sykkelighet. HCQ gir risiko for bivirkninger i form av forlenget QT tid. WHO fraråder HCQ i behandling av COVID-19.

*HCQ frarådes brukt i behandling av COVID-19.*

Azitromycin har ikke vist effekt mot COVID-19. En RCT med 7763 hospitaliserte pasienter fant 22% mortalitet både i azitromycin- og i kontrollgruppen (RECOVERY Collaboratory group 2020). En RCT fra Brasil (n=447) blant alvorlig syke pasienter fant ingen effekt av azitromycin (Furtado 2020). Azitromycin har heller ikke vist effekt på grad av symptomer ved mild sykdom (Oldenburg 2021).

*Azitromycin er ikke et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.*

### **Lopinavir/ritonavir**

Proteasehemmeren Lopinavir (boostret med ritonavir) er et velkjent HIV medikament som har påvist *in vitro* aktivitet mot SARS-CoV og MERS-CoV (Chan 2013). I en SARS-CoV studie der pasienter behandlet med lopinavir/r og ribavirin ble sammenliknet med historiske kontroller som kun fikk ribavirin ble det vist betydelig reduksjon i ARDS, dødelighet og virusmengde hos de som fikk lopinavir/ritonavir (Chu 2004). På denne bakgrunn ble lopinavir/ritonavir tidlig og i mange land, forsøkt som behandling ved Covid-19. Resultater fra 3 store RCT'er inklusive RECOVERY og SOLIDARITY har imidlertid ikke kunnet vise noen effekt på mortalitet eller behov for invasiv ventilasjon, og det er nå sterk anbefaling mot bruk av lopinavir/ritonavir ved COVID-19.

### **Interferon-beta og ribavirin**

Interferon-beta er sentralt i immunresponsen mot virale infeksjoner. SARS-CoV2 kan nedregulere produksjonen i tidlig fase av sykdommen, og har vært rasjonale for å prøve ut tilførsel av interferon-beta ved COVID-19. En studie med 127 pasienter sammenliknet kombinasjonen Interferon-beta, ribavirin og lopinavir/r med lopinavir/r alene. Interferon-gruppen hadde raskere reduksjon i virusutskillelse og bedring i symptomer (Hung, Lancet 2020). I SOLIDARITY studien hadde imidlertid interferon ingen effekt på mortalitet eller andre endepunkter, og anses som uaktuelt legemiddel for COVID-19 utenfor kontrollerte studier.

### **Favipiravir**

Favipiravir, primært utviklet av japanske Fujifilm mot influensa, har et bredt spektrum og er vist effektivt mot ulike RNA-virus i dyremodeller (Jordan, 2018). I en nylig metaanalyse (Chen et al, 2020) av 5 kliniske studier, der 252 fikk favipiravir fant man ikke statistisk signifikant effekt på klinisk bedring eller tid til viruseradikasjon.

### **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. Det er kommet 3 store retrospektive studier som har undersøkt sammenheng mellom bruk av ACE hemmere, angiotensinreseptor blokkere og forløp og alvorlighetsgrad av COVID-19 (Mehra et al, Mancia et al, Reynolds et al, N. Engl J Med 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 3 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 mot SARS-CoV2 og kan teoretisk brukes som behandling mot aktiv infeksjon.

Behandlingsprinsippet er gammelt men har tidligere ikke vært testet ut i kontrollerte studier (IDSA guidelines, 2020). FDA har gitt konvalesentplasma en begrenset godkjenning (EUA) men denne godkjenningen er omdiskutert. Det er publisert flere studier på bruk av konvalesensplasma ved Covid-19 sykdom uten sikker effekt på mortalitet, men konvalesensplasma har vært gitt i stort omfang og oppfattes som trygt (Salazar et al, AJP 2020; Xia et al, Blood 2020; Li et al, JAMA 2020; Gharbharan et al, preprint 2020; Agarwal et al, BMJ 2020, Simonovic et al, NEJM 2020; Libster et al, NEJM 2021; RECOVERY study group, Lancet 2021; Korley et al, NEJM 202; Joyner et al, JCI 2020; Joyner et al, Mayo Clin Proc 2020; Joyner et al, NEJM 2020).

Ingen av studiene har sett på pasienter med svekket immunforsvar eller hypogammaglobulinemi men det er kommet noen case-rapporter om mulig effekt (Hueso et al, Blood 2020). Konvalesentplasma kan være aktuelt til alvorlig eller kritisk syke pasienter med kjent immunsvikt (f eks primær/sekundær hypogammaglobulinemi, pasienter på tung immunsuppresjon) som ikke selv har utviklet antistoff mot viruset og spesielt hvis de har sirkulerende virus i blodet. Spesifikke antistoff vil imidlertid være et bedre valg om dette er tilgjengelig (se over).

Norske blodbanker har tappet og fryst plasma fra blodgivere med gjennomgått COVID-19 og konvalesentplasma er tilgjengelig ved henvendelse til disse. Konvalesentplasma er gitt ved flere norske sykehus og en har da valgt en dosering på 250 ml x 2 gitt med 1-2 døgns mellomrom som er i henhold til publiserte protokoller, men ved manglende viruskontroll bør dette vurderes gjentatt. Plasmabehandling er forbundet med lett økt risiko for tromboembolisme og pasientene bør være antikoagulert med lavdose enoksaparin/dalteparin. Pasientene bør isoleres på enerom. *Pasienter som får konvalesentplasma vil bli tilbudt inklusjon i en observasjonsstudie i regi av blodbankene (NORPLASMA MONITOR, <https://ous-research.no/home/norplasma>). Sykehus som deltar i Norwegian SARS-CoV2-studien kan inkludere pasientene i denne.*

## Immunmodulerende behandling

COVID-19 er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere sykелighet. 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.

**Tabell 2. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler**

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

### 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, JAMA 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, JAMA 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, tvert i mot antydning til økt dødelighet i denne gruppen (Horby P, NEJM sept. 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.

Et randomisert studie presentert i JAMA i oktober undersøkte effekt av 12 mg vs 6 mg dexametason hos pasienter med uttalt hypoksi (>10 l O<sub>2</sub>/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.

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 immunsuppresjon er ikke inkludert. En *observasjons*-studie fra the COVIP-study presentert i European resp. journal i høst, på ICU-pasienter >70 år, viste økt dødelighet i gruppen som hadde fått steroider (53% vs 42%) (Jung C et al, 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. I tillegg individuell vurdering av indikasjon ut fra en totalvurdering.*

*Behandlingsanbefalingen for disse pasientene er behandling med systemiske steroider i inntil 7-10 dager, hvor foreslått regime er dexametason 6 mg x1 iv./po., med hydrokortison 50 mg x3 iv., methylprednisolon 10 mg x4 iv. eller prednisolon 40 mg x1 po. som likeverdige alternativer (Lamontagne, BMJ 2020).*

### **Tocilizumab: Interleukin-6 reseptor blokkering**

Tocilizumab (RoActemra®) er en interleukin-6 reseptor blokker 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 SARS, MERS og COVID-19, og CRP er en god markør for serumnivået (Chen 2010, Alosaimi 2020, Cheng 2020, Wu 2020). Tocilizumab kan gi cytopenier men tolereres vanligvis godt. Fire randomiserte studier har ikke vist effekt av tocilizumab på overlevelse (Rosas et al, Stone et al, Salama et al, Soin et al). Felles for disse fire studiene er imidlertid at de ble utført relativt tidlig i pandemien, og få av pasientene har fått steroider.

I nyere 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 JAMA 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. 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 sarilumab. Likevel angir nå de fleste guidelines ut fra en antatt klasseeffekt sarilumab som et alternativ til tocilizumab; dersom man har tilgang på sarilumab og ikke tocilizumab. I Norge er sarilumab registrert, men ikke markedsført. Tilgjengelighet er derfor usikker. I følge 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.

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.

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

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 supprimeres og kan ikke brukes som mål på inflammasjon i 2-3 uker etter at man har gitt tocilizumab, delvis samme effekt også for pro-calcitonin. 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.

### **Anakinra: Interleukin-1 blokkering**

Anakinra (Kineret®) er en interleukin-1 reseptor blokker med godkjent indikasjon for revmatoid artritt og periodiske febersyndromer. Interleukin-1 er et sentralt 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. Det er publisert noen retrospektive studier som angir lite bivirkninger (Cavalli 2020, Dimopolous 2020), og 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](https://clinicaltrials.gov)), mens CORUMUNO-ANA ble stoppet grunnet manglende effekt av anakinra ved mild til moderat Covid-19 (CORUMUNO 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 L et al, MedRxives 2021). En nylig publisert studie viser imidlertid mortalitetsreduksjon ved bruk av anakinra hos pasienter med moderat sykdom, basert på pasientseleksjon ut fra biomarkøren suPAR (Kyriazopoulou et al, Nat Med 2021). EMA vurderer nå det samlede kunnskapsgrunnlaget om anakinra ved COVID-19.

### Janus kinase (JAK) hemmere

Baricitinib er en JAK inhibitor som både hemmer cytokinfrigjøring, og som også er vist å hemme viral entry i pneumocytter grunnet høy affinitet for AP2-assosiert protein kinase 1 (AAK1). Den NIH-ledede ACCT2 studien rapporterte at baricitinib i kombinasjon med remdesivir ga raskere bedring sammenliknet med remdesivir alene, spesielt blant pasienter behandlet med high-flow oksygen og non-invasiv ventilasjon (Kalil et al). En påfølgende studie sponset av Eli Lilly nådde ikke det primære endepunktet om å forhindre sykdomsprogresjon, men viste en signifikant mortalitetsreduksjon fra 13.1% til 8.1% hos de som ble behandlet med c sammenliknet med placebo (Marconi et al, Lancet Resp Med 2021).

JAK-hemmeren tofacitinib ble nylig rapportert å gi en mortalitetsreduksjon fra 5.5% til 2.8% sammenliknet med placebo i en mindre studie (n=289) av sykehusinnlagte pasienter i Brazil (Guimaraes PO, et al, N Eng J Med 2021).

FDA har gitt baricitinib såkalt "emergency use authorization" for bruk til hospitaliserte pasienter som krever oksygenbehandling, inkludert high-flow oksygen, non-invasiv ventilasjon, mekanisk ventilasjon og ECMO. Baricitinib testes ut i RECOVERY-studien og det er forventet at resultatene fra denne studien i løpet av kort tid vil avklare om baricitinib reduserer dødelighet. EU SolidAct tester også ut baricitinib og vil den nærmeste tiden ha spesielt fokus på å inkludere også immunkompromitterte pasienter med tett overvåking av sekundærinfeksjoner. Disse studiene, sammen med de nevnte publikasjonene, vil bidra til å avklare hvilken rolle baricitinib og eventuelt andre JAK-hemmere vil få for sykehusinnlagte pasienter. EMA vurderer nå det samlede kunnskapsgrunnlaget om baricitinib ved COVID-19.

### 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, Thrb Res 2020). Det ble også tidlig registrert en sammenheng mellom høy D-dimer og økt morbiditet/mortalitet (Tang, J Thr Hem 2020; Zhou, Lancet 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, NEJM 2021)

En retrospektiv studie publisert okt 2020 (JACC) viste lavere dødelighet ved terapeutisk dose antikoagulasjon sammenliknet med profylakse-dose, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (Nadkarni, JACC 2020). Liknende funn i flere studier. Det er ila 2021 kommet randomiserte studier som ikke viser signifikant effekt av hverken terapeutisk eller intermedier 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 (ATTACC m.fl, NEJM 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 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 presentert i Lancet, 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, men gitt på hele populasjonen, uten nærmere risikostratifisering, synes ikke effekten tydelig nok som grunnlag for å endre praksis. Det foreligger heller ikke slike anbefalinger i internasjonale retningslinjer så langt. 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 preprint av deres studie i juni, der 150 mg ASA sammenliknes med SOC (RECOVERY, Medrxiv preprint 2021). Den viste ingen assosiasjon til hverken reduksjon i dødelighet dag 28 eller progresjon til invasiv respirasjonsstøtte.

## Referanser.

1. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; 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 Oct 22;371:m3939. doi: 10.1136/bmj.m3939. Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov 3;371:m4232.
2. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. 2020. Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exonuclease. *Mbio* 2020 March/April 2018 Volume 9 Issue 2 e00221-18.
3. Anderssen PI, Ianevski A, Lysvand H, et al. 2020. Discovery and development of safe-in man broad-spectrum antiviral agents. *International Journal of Infectious Diseases* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.018>
4. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:790-802.
5. 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.

6. Bassetti M, Castaldo N, Canelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(14):1711--8.
7. Beigel, Tomashek, Dodd, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final report. *New Eng J Med* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
8. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020
9. 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.
10. Cavalcanti et al. Hydroxychloroquine with or without Azitromycin in Mild-to-Moderate COVID-19. *NEJM* nov 2020.
11. Chan JFW, Chan KH, Kao RYT et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus *J Infect* 2013 67: 606-616
12. Chen P, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. Jan 21, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
13. Chen P-J et al. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection*, December 2020
14. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar; 59(3): 252–256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
15. 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. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30556-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30556-7)
16. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
17. The 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;326(18):1807–1817.
18. Dhand A, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation*, Jul 1, 2021.
19. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. 2020 Apr 16
20. Del Bello A, et al. Anti-SARS-Cov-2 Monoclonal Antibodies in Solid-Organ-Transplant Patients. *Transplantation*, 2021.
21. Derde L, et al. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab and anakinra for critically ill patients with COVID-19. *MedRxiv* 2021.
22. Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* (2020).
23. Dougan M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *NEJM*, July 14, 2021.
24. Elgazzar et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. . Preprint at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3>, 2020.
25. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Abstract english. 2020. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2020 Feb 20; 43(0);43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.10010939.2020.0019. [Epub ahead of print]
26. 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.
27. Gao J, Tian Z, Yang X. 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends* 2020; (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01047
28. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
29. Gautret P, et al. *Travel Medicine and Inf Dis* 2020
30. Gharbharan A, Jordans CCE, den Hollander JG, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. Preprint at medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2020.07.01.20139857>
31. Gordon CA, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19 – Preliminary report. Preprint at medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.21249390>
32. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. 2020. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent polymerase from Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020, DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.

33. Grein, Ohmagari, Shin et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020
34. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, Salam A, Silversides J, Tarmey N, Wise MP, Baudouin SV. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* 2019 May 24;6(1):e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420. eCollection 2019. PubMed PMID: 31258917; PubMed Central PMCID: PMC6561387.
35. Han HJ, Lieu JW, Yu H, Yu XJ. 2018. Neutralizing Monoclonal Antibodies as Promising Therapeutics against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Viruses* 2018, 10(12), 680; <https://doi.org/10.3390/v10120680>.
36. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
37. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
38. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *NEJM* 2020.
39. Horby P, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. Preprint at medRxiv. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
40. Hueso T, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*, Nov 12, 2020.
41. Hung, Lung, Tso, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020.
42. IDSA guidelines, Infectious Diseases Society of America 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
43. 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;325(16):1620–1630.
44. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. 2018. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* 2018; 26: doi: 10.1177/2040206618764483
45. Joyner, M.J., et al., Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020.
46. Joyner, M.J., Bruno, K.A., Klassen, S.A., Kunze, K.L., Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2020. In press.
47. Jung C, Wernly B, Fjølner J, et al. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100979
48. Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM.* Dec 11, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
49. Kemp SA, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*, 05 Feb 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
50. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* July 2020.
51. Korley FK et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *NEJM*, August 18, 2021.
52. 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.
53. Lai, Shih, Ko et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease--2019 (COVID--19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents.*2020 Feb17:105924.
54. Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
55. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. 2009. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Research.* 81 (2): 132–40. doi:10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
56. Li G, De Clercq E. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
57. 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.
58. Libster R, Marc GP, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *NEJM.* Jan 6, 2021. DOI:10.1056/NEJMoa2033700

59. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. 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 May;92(5):491-494. doi: 10.1002/jmv.25709. Epub 2020 Feb 21. Review. PubMed PMID: 32056249
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; 397: 2253–63.
61. Mancina G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-2440.
62. Mahmud R et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research.* May 2021.
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, Sep 01.
64. Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
65. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
66. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32192578.
67. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine.* 2019 Dec 12;381(24):2293–303.
68. Nadkarni GN et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC* 20 October 2020.
69. O'Brien MP, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *NEJM*, Aug 4, 2021.
70. Oldenburg et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2021.
71. Popp et al. Ivermectine for preventing and treating COVID-19. *Cochrane database of systematic reviews.* July 2021.
72. Prohaska S, Schirner A, Bashota A, Körner A, Blumenstock G, Haeberle HA. Intravenous immunoglobulin fails to improve ARDS in patients undergoing ECMO therapy. *J Intensive Care.* 2018 Feb 26;6:11. doi: 10.1186/s40560-018-0278-8. eCollection 2018. PubMed PMID: 29497534; PubMed Central PMCID: PMC5827994.
73. Raymondos K, Martin MU, Schmuldach T, Baus S, Weilbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury.* 2012 Feb;43(2):189-95. doi: 10.1016/j.injury.2011.05.034. Epub 2011 Jun 23. PubMed PMID: 21703617.
74. The REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021;385:777-89
75. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2020. Oct 5.
76. RECOVERY Study Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet.* 29 May, 2021.
77. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19. *Medrxiv preprint.*
78. RECOVERY Collaborative group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
79. RECOVERY Collaborative group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv, preprint* June 08, 2021.
80. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-2448.
81. Rosas I, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020, posted Sep 12.
82. Roman et al. Ivermectin for the Treatment of COVID-19. A systematic review and metaanalysis of RCTs. *CID* May 2021
83. Roschewski et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe Covid-19. *Sci Immunol.* 2020 Jun 5;5(48):eabd0110
84. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.



85. Salama C, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *NEJM*. Dec 17. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
86. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, 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 Nov 4;S0002-9440(20)30489-2. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.10.008.
87. Shankar-Hari. *JAMA*. 2021; 326(6):499-518.
88. Shannon A, et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nature Communications* 2020.
89. Sheahan TP, Sims AC, Graham RL, et al 2017. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396). pii: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
90. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. 2020. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
91. Simonovich VA, Burgos Pratx P, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *NEJM* Nov 24, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304>
92. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* February 2020, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
93. Sterne, Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Meta-analysis. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
94. Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* Oct 21 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
95. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*, febr 2020.
96. Travis K, Warren TK, Wells J, et al. 2014. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. doi:10.1038/nature13027.
97. Vallejos J et al. Ivermectin to prevent hospitalization in patients with COVID-19, a RCT. *BMC infectious diseases*. Juli 2021.
98. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PubMed PMID: 32043986.
99. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Feb 4.
100. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. December 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
101. 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.
102. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
103. WHO. Clinical management of COVID-19. May 2020.
104. Wu Z and McGoogan J. 2020. 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 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
105. Xu, Xiaoling, Han, Mingfeng, Li, Tiantian, Sun, Wei, Wang, Dongsheng, Fu, Binqing, Zhou, Yonggang, Zheng, Xiaohu, Yang, Yun, Li, Xiuyong, Zhang, Xiaohua, Pan, Aijun, Wei, Haiming. (2020). Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab. [ChinaXiv:202003.00026] <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026v1> [last accessed 10MAR2020]
106. Yao TT, Qian JD, Zhy WG et al. 2020. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus—A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option *J Med Virol* 2020 Feb 27 doi 10.1002/jmv.25729 (online ahead of print).
107. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
108. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood*. 2020 Aug 6;136(6):755-759. doi: 10.1182/blood.2020007079.



109. Zhang Q, Wang Y, Qi C, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol* 2020 28 February doi: 10.1002/jmv.25733
110. Zhou Y, Fu X, Liu X, Huang C, Tian G, Ding C, Wu J, Lan L, Yang S. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020 Feb 20;10(1):3044. doi: 10.1038/s41598-020-59732-7.
111. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* april 2020