

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

22.03.2021

V9

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

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

- Koordinator: Marius Trøseid (oppnevnt av NFIM)
- AHUS: Jan Erik Berdal
- HUS: Kristine Mørch
- SUS: Børge Gjøre
- St Olav: Asbjørn Ellingsen
- UNN: Vegard Skogen
- OUS RH: Børre Fevang
- 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 som har vist entydig gunstig effekt på sykdomsforløpet.

De viktigste endringene siden forrige versjon er:

-Revisjon av avsnittet om tocilizumab. Det foreligger ennå ingen entydig konklusjon om effekt, og behandling med tocilizumab må fortsatt anses som eksperimentell. Basert på internasjonale retningslinjer og de studiene som har vist effekt gir vi råd om hvilke pasienter som kan være aktuelle for dette.

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 deltar nå i den WHO-koordinerte behandlingsstudien WHO Solidarity (WHO Master protocol, 2020), hvor den norske delen NOR-Solidarity (EudraCT 2020-000982-18) ledes av Professor Pål Aukrust, OUS. Dette er en åpen adaptiv studie med flere behandlingsarmer. I den norske delen av studien ble det opprinnelig igangsatt tre armer: Remdesivir, hydroksyklorokin eller standard behandling, som nå er stanset grunnet manglende effekt. NOR-Solidarity er nå pauset i påvente av eventuelt nye studiearmer.

Nyttige lenker

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-varprogram-covid19/>

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

Antivirale midler

Det finnes et stort antall antivirale midler med dokumentert effekt på ulike coronavirus. Noen av disse har påvist effekt mot SARS-CoV-2 (COVID-19) *in vitro*, og har også vært prøvd ut i mennesker for andre indikasjoner (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020). 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 legemidlene ved COVID-19 infeksjon er oppsummert i tabell 1.

Tabell 1. Oversikt over aktuelle antivirale midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelig i Norge
Remdesivir (GS-5734)	In vitro og dyremodeller	Motstridende funn i to store RCT	Bivirkninger sammenliknbart med placebo	Individuell søknad
Klorokin , hydroxyklorokin og makrolider	In vitro	Store RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Økt risiko for ventrikulære arrytmier	Ikke aktuelt
Lopinavir/r	In vitro og dyremodeller	Stor RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Interaksjoner, gastrointestinale bivirkninger	Ikke aktuelt
Interferon beta og ribavirin	In vitro	Stor RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Usikker bivirkningsprofil	Ikke aktuelt
Favipiravir	Nei	Liten open label studie	Lite bivirkninger rapportert	Ikke aktuelt

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). Middelet ble utviklet for bruk mot ebolavirus, men viste seg å være ineffektivt for denne indikasjonen (Mulangu, 2019). RDV har vist seg å være effektivt mot SARS-CoV og MERS-CoV i musemodeller (Sheahan, 2020), samt i makakmodeller med MERS-CoV, hvor det hemmet virusreplikasjon og minsket lungeskade hos apene (Sheahan, 2017).

De første resultater fra en RCT ble publisert i Lancet i april (Wang Y, Lancet 2020). Studien hadde 237 pasienter og pasientene ble randomisert 2:1 til enten remdesivir eller placebo. Ingen sikker klinisk effekt av RDV ble påvist. WHO Solidarity-studien viste ingen mortalitetsreduksjon 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). WHO studien har imidlertid inkludert et betydelig større antall pasienter rekruttert fra rundt 30 ulike land inkludert Norge, og totalresultatet er svært robust.

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, men ingen reduksjon i antall pasienter som trenger respirator.

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 har markedsføringstillatelse i Norge. Dersom man vurderer at enkeltpasienter tidlig i sykdomsforløpet kan profitere på remdesivirbehandling, er det opp til den enkelte lege å vurdere tilgjengelig kunnskap og eventuelt søke om registreringsfritak.

Klorokin, hydroxyklorokin, makrolider og ivermectin

In vitro studier og små kliniske studier tidlig under pandemien antydte effekt av hydroxyklorokin (HCQ).

Senere er det observert bivirkninger i form av forlenget QT tid, og randomiserte kontrollerte studier blant hospitaliserte pasienter har ikke vist effekt på overlevelse eller sykkelighet:

En studie (n=504) publisert i juli viste ingen effekt på klinisk forløp av HCQ alene eller i kombinasjon med azitromycin ved mild til moderat COVID-19. (Cavalcanti, NEJM 2020). RECOVERY-studien fant 27% (421/1561) dødelighet i HCQ gruppen sammenliknet med 25% (790/3155) i kontrollgruppen (Horby P, NEJM 2020). WHO Solidarity studien fant ingen effekt på dødelighet (11%, 104/947) eller sykkelighet ved behandling med HCQ.

HCQ anses ikke som et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.

Azitromycin har på grunn av generell antiinflammatorisk og antiviral effekt, tidligere vært forsøkt i behandling av alvorlig MERS-CoV, uten effekt på overlevelse (Arabi 2019). Preliminære resultater fra RECOVERY studien der 2582 hospitaliserte pasienter ble behandlet med Azitromycin viser ingen effekt på mortalitet eller klinisk forløp (RECOVERY Collaboratory group. medRxiv preprint Dec 14, 2020).

Azitromycin anses ikke som et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.

Det er for tiden oppmerksomhet rundt anti-parasittmiddelet ivermectin som har vist in vitro effekt i høye doser, men er ikke undersøkt i større randomiserte studier. En retrospektiv kontrollert studie (n=173) fra Florida fant lavere dødelighet, 15% versus 25%, hos alvorlig syke behandlet med ivermectin ukjent dose (Rajter JC et al. Chest infections Jan 2021). En liten RCT (n=72) fra Bangladesh fant kortere tid til virusfrihet for pasienter med mild sykdom behandlet med ivermectin, men ikke for ivermectin i kombinasjon med doxycyklin, og ingen effekt på sykkelighet (Ahmed S et al. In J Inf Dis 2021). En liten RCT (n=12) fra Spania undersøkte ivermectin tidlig i forløpet ved mild sykdom, og fant ingen effekt på virusfrihet men reduksjon av selvrapporterte symptomer (Chaccour et al EClinicalMedicine Jan 2021).

Ivermectin anses per i dag ikke som 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 sammenlignet 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 nå publisert flere studier på bruk av konvalesensplasma ved Covid-19:

-Case-kontroll studier (Salazar et al, AJP 2020; Xia et al, Blood 2020) - effekt på mortalitet/morbiditet. Salazar den beste og angir 50% reduksjon i mortalitet ved 60 dager for pasienter som fikk høytitret plasma (6 vs 12%).

-RCT-studier (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) - ingen effekt på mortalitet men noe på morbiditet. De to første stoppet pga manglende eller bare seropositive pasienter, Agarwal ga plasma med lavt/ikke påvisbart antistoff, Simonovic den beste og virker overbevisende, Libster viser effekt på symptomer hos eldre gitt plasma innen 72t etter symptomer men også denne stoppet tidlig. Interimanalyser fra den britiske Recovery-studien har vist uendret dødelighet hos pasienter som fikk plasma sammenlignet med placebo (18%) men subgruppe-analyser er ikke klare.

-Observasjonsstudier – Flere store studier fra Mayo-klinikken der to ikke viser overhyppighet av adverse events hos pasienter som fikk plasma (Joyner et al, JCI 2020; Joyner et al, Mayo Clin Proc 2020). En annen viser redusert dødelighet hos pasienter som fikk høytitret vs lavtitret plasma (22 vs 30%), men ikke hos pasienter på respirator (Joyner et al, NEJM 2020).

Det er altså ingen entydig effekt på mortalitet/morbiditet, men to av studiene viste raskere tid til negativ PCR i hals etter behandling med plasma (Li, Agarwal). Det er kommet en case-report som viser endring av virusprofil under plasmabehandling hos en pasient med alvorlig immunsvikt og ikke oppnådd viruskontroll (Kemp et al, Nature 2021). Den kliniske betydningen av det er usikker men forfatterne anbefaler isolering av pasient på enerom for å begrense eventuell videre smitte.

Ingen av studiene har sett på pasienter med svekket immunforsvar eller hypogammaglobulinemi. Konvalesentplasma kan være aktuelt til moderat/alvorlig syke pasienter med kjent immunsvikt (f eks primær/sekundær hypogammaglobulinemi, pasienter på tung immunsuppresjon) som ikke selv har utviklet antistoff mot viruset innen rimelig tid etter symptomdebut (10-14 dager), og spesielt hvis de har sirkulerende virus i blodet.

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. 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.*

Spesifikke antistoffer

Flere produsenter har laget spesifikke monoklonale antistoff mot Covid-19 som nå inngår i kliniske behandlingsstudier (REGN-COV2/REGEN-COV, Regeneron; Bamlanivimab/LY-CoV555, Eli-Lilly) . En interim-analyse har vist raskere fall i antall viruskopier i nasofarynxprøve hos pasienter som mottok REGN-COV, spesielt om de ikke selv hadde utviklet et antistoffsvar (Weinreich et al, NEJM, 2020). RECOVERY-studien har inkludert det samme produktet i en behandlingsarm men svar foreligger der foreløpig ikke. Det er også publisert foreløpige data på bruk av REGEN-COV som passiv vaksinerings av nærkontakter til Covid-pasient med 100/50% effekt på hhv symptomatisk og asymptomatisk sykdom. Bamlanivimab har vist tilsvarende effekt med raskere fall i virusload, lett reduksjon av symptomer og også noe lavere risiko for innleggelse på sykehus (Chen et al, NEJM 2020). Foreløpige data skal også vise 80% beskyttelse mot smitte i en studie gjort på sykehjemsbeboere.

Immunmodulerende behandling

COVID-19 er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere sykkelighet. 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: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Steroider	In vivo	Stor RCT	Økt infeksjons tendens	Ja
Tocilizumab		Store RCT	Cytopenier	Ja
Anakinra	In vitro	RCT pågående	Lokale reaksjoner	Ja
Tyrosin kinase hemmer		RCT planlagt	Cytopenier	Ja
IVIG	In vivo		Overfølsomhet, tromboser	Ja

Kortikosteroider

Den britiske 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 større mortalitet sammenliknet med norske tall, og graden av effekt er ikke direkte overførbart til en norsk populasjon.

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>). Retningslinjene baserer seg på en metaanalyse av 7 RCT, inkludert RECOVERY, 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).

Alvorlig COVID-19 er i følge WHO sine retningslinjer definert som respirasjonssvikt med O₂-metning <90% eller respirasjonsfrekvens > 30/minutt eller bruk av aksessorisk respirasjonsmuskulatur, mens kritisk COVI-19 er intensivpasienter med ARDS, sepsis eller septisk sjokk. *Disse grensene er ikke absolutte, og alvorlighetsgrad av respirasjonssvikt må også baseres på klinisk skjønn.*

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 og cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR-T behandling. 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. Noen observasjonsstudier har vist positiv effekt av behandling med tocilizumab men det er ellers sparsomt med dokumentasjon på effekt (Xu 2020, Giambenedetto 2020, Ip 2020). Fire randomiserte studier har ikke vist effekt av tocilizumab på overlevelse (Rosas et al, Stone et al, Salama et al, Soin et al). Den ene av disse viste imidlertid bedring på et kompositt-ende punkt av behov for mekanisk ventilasjonsstøtte og mortalitet (Salama et al). Felles for disse fire studiene er at de ble utført relativt tidlig i pandemien, og få av pasientene har fått steroider.

Det har nylig kommet resultater fra to randomiserte prospektive studier, hvor > 80% av pasientene samtidig har fått steroider: 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.

Det foreligger pre-print resultater fra Recovery-studien (Horby 2021). Her 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. 29% av pasienter som fikk tocilizumab døde, versus 33% av pasienter på SOC; dette gir rate ratio 0.86; (95% [CI] 0.77-0.96; p=0.007).

Det er vanskelig å trekke sikre konklusjoner fortsatt, bla a fordi:

- a) Det er motstridende resultater i de randomiserte studiene, dog kan det tyde på at samtidig bruk av steroider har betydning
- b) I Recovery er dødeligheten totalt høy, og den absolutte reduksjonen er liten (blir statistisk signifikant grunnet det høye antallet pasienter), usikker overførbarhet til norske forhold

Bruk av tocilizumab må fortsatt oppfattes å være eksperimentell og vil derfor fortsatt kun være aktuell etter nøye vurdering til enkeltpasienter inntil ytterligere resultater 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:

- Pasienten mottar kortikosteroider
- Moderat/alvorlig respirasjonssvikt definert som SaO₂ < 90% 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 definert som CRP >75
- 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. Dosering: 8 mg/kg intravenøst, maksimal dose 800 mg, rundes opp/ ned til nærmeste pakningsstørrelse, kun en enkelt dose.

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), mens COROMUNO-ANA ble stoppet grunnet manglende effekt av anakinra ved mild til moderat Covid-19 (CORIMUNO study group 2021), og det all grunn til å avvete resultatene av store randomiserte studier, inkludert den store REMAP-CAP studien.

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 nylig 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). FDA har gitt baricitinib såkalt "emergency use authorization", men kun i kombinasjon med remdesivir.

Intravenøse immunglobuliner

Intravenøse immunglobuliner (IVIG) kan brukes både til substitusjonsbehandling ved hypogammaglobulinemi og som immunmodulator ved en rekke immunmedierte tilstander. Det kan være aktuelt å korrigere lav IgG for å beskytte mot bakterielle ko-infeksjoner (eksempelvis engangdose Panzyga 0,4 g/kg). Det er ikke vist at høydose IVIG gitt over flere dager har effekt ved ARDS (Prohaska 2018).

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. Arabi, Deeb, Al-Hameed, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Inf Dis* 2019.
5. 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.
6. 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
7. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020
8. 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.
9. Cavalcanti et al. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014?query=featured_home
10. 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
11. Chen P, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. Jan 21, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
12. Chen P-J et al. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection*, December 2020
13. 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
14. 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)
15. 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. [Epub ahead of print]
16. 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
17. Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* (2020).
18. 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]
19. 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
20. 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
21. Gautret P, et al. *Travel Medicine and Inf Dis* 2020
22. 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>
23. 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>
24. 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.
25. Grein, Ohmagari, Shin et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020
26. 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.
27. 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>.
28. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.

29. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
30. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxiv* 2020 (preprint).
31. 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>
32. 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.
33. IDSA guidelines, Infectious Diseases Society of America 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
34. 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
35. Joyner, M.J., et al., Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020.
36. 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.
37. Kail AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM*. Dec 11, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
38. Kemp SA, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*, 05 Feb 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
39. 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.
40. Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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
45. 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.
46. Mancía 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.
47. Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Prohaska S, Schirmer 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.
52. 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.
53. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2020. Oct 5.

54. 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.
55. Rosas I, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. medRxiv 2020, posted Sep 12.
56. Roschewski et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe Covid-19. *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110
57. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.
58. Salama C, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *NEJM*. Dec 17. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
59. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transferred 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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>
64. 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).
65. 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>
66. Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* Oct 21 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
67. 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.
68. 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.
69. 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.
70. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. December 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
71. 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.
72. 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>
73. WHO. Clinical management of COVID-19. May 2020.
74. 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].
75. 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]
76. 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).
77. 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]

78. 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.
79. Zhang Q, Wang Y, Q Ci, 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
80. 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.