

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

31.08.2021

V10

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 Gjøre
- 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 som har vist entydig gunstig effekt på sykdomsforløpet.

De viktigste endringene siden forrige versjon er:

-Rekonvalesensplasma har ikke vist effekt hos hverken seronegative eller seropositive pasienter på sykehus. Det kan allikevel være et alternativ hos immunsvekkede pasienter.

-Kombinasjonen av de monoklonale antistoffene casirivimab/imdevimab har vist moderat effekt hos seronegative pasienter på sykehus og vil være et førstevalg hos immunsvekkede pasienter når dette blir tilgjengelig i Norge.

-JAK-hemmerne baricitinib og tofacitinib har vist gunstig effekt i enkelte studier men behandlingen anses fortsatt som eksperimentell.

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

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>

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 Concoortium, 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 effektestimatet enten ingen effekt eller en marginal relativ risikoreduksjon i dødelighet, men ingen reduksjon i antall pasienter som trenger respirator. NOR Solidaritystudien viste heller ingen effekt av remdesivir på virusradikasjon (Barratt-Due et al, Ann Int Med 2021).

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.

Klorokin, hydroxyklorokin, makrolider og ivermectin

Det er for tiden oppmerksomhet rundt anti-parasittmiddelet ivermectin som har vist in vitro effekt i høye doser. Ivermectin inngår i flere større studier, blant annet i en arm i REMAP-CAP studien, men foreløpig mangler data fra større 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 nylig trukket tilbake fra preprint pga påstander om falske data (Elgazzar et al. Preprint at Research Square <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-100956/v3> (2020). En nylig Cochrane review basert på 14 små heterogene studier fant ikke støtte for effekt av ivermectin (Popp et al. Cochrane Data. System. Rev. Juli 2021 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2>) 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.

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***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; RECOVERY study group, Lancet 2021; Korley et al, NEJM 2021) - ingen effekt på mortalitet men noen av studiene angir effekt på morbiditet. RECOVERY-studien er den største studien på innlagte pasienter og viser ingen effekt på mortalitet/morbiditet hos hverken seropositive eller seronegative pasienter. Simonovic også god studie som viser tilsvarende. Libster viser effekt på symptomer hos eldre gitt plasma utenfor sykehus innen 72t men tilsvarende studie av Korley finner ikke dette.

-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).

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 moderat/alvorlig 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 under).

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.*

Spesifikke antistoffer

Flere produsenter har laget spesifikke monoklonale antistoff mot Covid-19 som nå inngår i kliniske behandlingsstudier (Casirivimab/imdevimab, Regeneron; Bamlanivimab/etesevimab, Eli-Lilly; Sotrovimab, GSK) . Flere studier har vist god effekt av monoklonale antistoff 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).

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).

Norge har gjennom EU inngått intensjonsavtale om innkjøp av casirivimab/imdevimab fra Regeneron men medikamentet er foreløpig ikke godkjent av EMA. Det arbeides nå aktivt med å få tilgang til casirivimab/imdevimab i Norge og det bør tas kontakt med egen fagdirektør dersom denne behandlingen er aktuell.

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: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Steroider	Stor RCT	Økt infeksjons tendens	Ja
Tocilizumab	Store RCT	Cytopenier	Ja
Anakinra	Flere RCT	Lokale reaksjoner	Ja
Baricitinib	RCT	Cytopenier	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 (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). Felles for disse fire studiene er imidlertid at de ble utført relativt tidlig i pandemien, og få av pasientene har fått steroider.

Resultater fra nyere randomiserte prospektive studier, hvor > 80% av pasientene samtidig har fått steroider viser 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. 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).

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.

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.

Bruk av tocilizumab anbefales derfor fortsatt kun etter vurdering til enkeltpasienter. 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 SaO₂ < 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. 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.

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 CORUMONO-ANA ble stoppet grunnet manglende effekt av anakinra ved mild til moderat Covid-19 (CORIMUNO study group 2021). Anakinra har inngått som en av flere studiearmene i REMAP-CAP studien, og en rapport som foreløpig kun er tilgjengelig som preprint viser at anakinra ikke er effektivt hos pasienter med kritisk COVID-19 (Derde L et al, MedRxives 2021). EMA vurderer nå det samlede kunnskapsgrunlaget 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 som foreløpig kun er tilgjengelig som preprint, 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 baricitinib sammenliknet med placebo (Marccone et al, medRxives 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 nå ut i RECOVERY-studien og EU SolidAct, og disse studiene vil bidra til å avklare hvilken rolle Baricitinib og eventuelt andre JAK-hemmere vil få for sykehusinnlagte pasienter.

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 (antifinflammatorisk/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 nå publisert to åpne, prospektive multisenterstudier som sammenlikner standard tromboseprofylakse (heparin/LMWH) med terapeutisk dose, på innlagte pasienter med hhv moderat/ikke-kritisk og alvorlig Covid-19 (ATTACC, NEJM 2021). Hos ikke-kritisk syke pasienter var det 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%. Hos kritisk syke/intensiv-pasienter så man ingen signifikant forskjell i overlevelse (62,7% ved terapeutisk dose, 64,5% ved profylaktisk dose).

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 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 exoribonuclease. *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. The ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. August 4, 2021, at NEJM.org
6. 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.
7. Bassetti M, Castaldo N, Carnelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(14):1711--8.
8. 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
9. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020
10. 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.
11. Cavalcanti et al. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014?query=featured_home
12. 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
13. Chen P, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM*. Jan 21, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
14. Chen P-J et al. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection*, December 2020
15. 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
16. 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)
17. 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.
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. *MedRxives* 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. 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]
25. 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

26. 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
27. Gautret P, et al. *Travel Medicine and Inf Dis* 2020
28. 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>
29. 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>
30. 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.
31. Grein, Ohmagari, Shin et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020
32. 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.
33. 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>.
34. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
35. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
36. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedXriv* 2020 (preprint).
37. 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>
38. Hueso T, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*, Nov 12, 2020.
39. 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.
40. IDSA guidelines, Infectious Diseases Society of America 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
41. 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
42. Joyner, M.J., et al., Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020.
43. 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.
44. Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM*. Dec 11, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2031994.
45. Kemp SA, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*, 05 Feb 2021. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
46. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* July 2020.
47. Korley FK et al. Early Convalescent Plasma for High-Risk Outpatients with Covid-19. *NEJM*, August 18, 2021.
48. 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.
49. Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
50. 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.
51. 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.
52. 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.

53. 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
54. 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.
55. Mancia 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.
56. Markoni VC, et al. Baricitinib plus standard of care for hospitalized adults with COVID-19. *MedRxives* 2021.
57. Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. Nadkarni GN et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC* 20 October 2020.
62. O'Brien MP, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *NEJM*, Aug 4, 2021.
63. 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.
64. 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.
65. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2020. Oct 5.
66. RECOVERY Study Group. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet*. 29 May, 2021.
67. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19. *medRxiv* preprint.
68. RECOVERY Collaborative group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*, preprint June 08, 2021.
69. 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.
70. Rosas I, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020, posted Sep 12.
71. Roschewski et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe Covid-19. *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110
72. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.
73. Salama C, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *NEJM*. Dec 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2030340
74. 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.
75. Shankar-Hari. *JAMA*. 2021; 326(6):499-518.
76. 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.
77. 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.

78. 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.
79. Simonovich VA, Burgos Pratz 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>
80. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and antiinflammatory 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).
81. 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>
82. Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* Oct 21 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM.* December 17, 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2035002
88. 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.
89. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedXriv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
90. WHO. Clinical management of COVID-19. May 2020.
91. 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].
92. 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]
93. 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).
94. 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]
95. 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.
96. 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
97. 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.
98. 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.
- 99.