

# Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

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

11.03.2022

V14

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

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

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

## Oppsummering og endringer fra forrige versjon

Det publiseres stadig kliniske behandlingsstudier av god kvalitet på Covid-19. Studiene dekker medikamenter med både antiviral og immunmodulerende effekt. Behandling med deksametason, tocilizumab, baricitinib, monoklonale antistoff, remdesivir og PF-332 /ritonavir er medikamenter som nå anbefales til visse pasientgrupper. De viktigste endringene siden forrige versjon er:

*Baricitinib er sidestilt med tocilizumab som immunmodulering utover deksametason*

*Sotrovimab er tilgjengelig som monoklonalt antistoff i Norge og antas å ha effekt mot BA1 omikron-varianten, men ikke mot BA2 som nå dominerer i Norge*

*PF-332 /ritonavir (Paxolvir) vil bli et aktuelt legemiddel for peroral behandling av ikke-innlagte pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom*

*Remdesivir er et aktuelt antiviralt medikament både for pasienter med høy risiko for alvorlig sykdomsforløp og for innlagte pasienter tidlig i sykdomsforløpet*

## Hensikt og omfang

Dette er et levende dokument utarbeidet av NFIMs fagkomité som oppdateres jevnlig. Dokumentet har som mål å gi en oppdatert oversikt over antivirale (tabell 1 og 2) og immunmodulerende (tabell 3) medikamenter brukt i behandling av COVID-19. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. For aktuelle råd om behandlingsvalg i Norge vises også til Helsedirektoratets veiledning (se lenke under).

## Behandlingsstudier i Norge

Flere norske sykehus deltok i NOR-Solidarity som del av WHO Solidarity. Den norske delen av studien bestod av tre armer: remdesivir, hydroksyklorokin eller standard behandling, og ble stanset grunnet manglende effekt. NOR-Solidarity er avsluttet 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. Inklusjon av immunkompetente pasienter med alvorlig og kritisk COVID-19 ble avsluttet 07.03.22, mens inklusjon av immunkompromitterte pasienter fortsetter. Det planlegges flere studiearmer i løpet av pandemien. 3 sykehus i Norge har også deltatt i den internasjonale Discovery-studien med utprøving av det monoklonale antistoffet AZD7442.

## 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-varprogram-covid19/>

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

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

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

## Legemidler med direkte antiviral effekt mot SARS-CoV-2

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

**Tabell 1. 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, >30% 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>	<i>Pressemelding 05.11.21 (Pfizer) Interim analyse</i>	<i>Bernal AJ, et al. MOVe-OUT study, NEJM 2021</i>	<i>Hill JA, et al. PINETREE study, NEJM 2021</i>
<b>Tilgjengelig i Norge</b>	Nei	Ja	Ja

### Remdesivir (GS-5734)

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

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

Den kanadiske delen av Solidarity publiserte nylig data på 1282 pasienter randomisert til remdesivir eller standard behandling. Blant ikke-ventilerte pasienter var det en nesten halvering i behovet for respiratorbehandling (8% vs 15%). Selv om det primære endepunktet (mortalitet) ikke ble oppnådd, var det en nær-signifikant reduksjon fra 22.6% til 19.7% i remdesivir-armen (Ali 2022). De endelige resultatene fra WHO Solidarity-studien er snart ventet og vil sammen med data fra de øvrige studiene endelig avklare hvilken rolle remdesivir vil få for sykehusinnlagte pasienter.

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

### **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 prehospitale EPIC-HR studien, ble PAXLOVID™ nylig vist å redusere behovet for sykehusinnleggelse eller død med 89%. Det var 12 dødsfall i placebogruppen og ingen dødsfall i Paxlovidgruppen. Studien er nå avsluttet grunnet det sterke effektestimatet. Resultatene er foreløpig kun presentert i form av pressemelding (05.11.21, Pfizer). Basert på resultater fra laboratoriestudier er medikamentet ventet å være effektivt mot aktuelle sirkulerende varianter, inkludert omikron.

*Paxlovid er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge, men er nå godkjent av EMA, og vil bli et aktuelt legemiddel for peroral behandling av ikke-innlagte pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom. Ved bruk må man være oppmerksom på at ritonavir-delen av medikamentet vil gi interaksjonsproblematikk ([Paxlovid, EMA](#)).*

### **Molnupiravir**

Molnupiravir er en peroral nukleosidanalogue som opprinnelig ble utviklet mot influensa. Molnupiravir hindrer replikasjon av SARS-CoV2 og er også rapportert å inducere letale spontanmutasjoner i viruset. I en planlagt interrim-analyse fra den prehospitale 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 effektestimatet blitt redusert til 30% (pressemelding 01.10.21, MSD). Grunnen til denne slående endringen i effektestimat 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, og at effekten først og fremst er til stede hos seronegative pasienter. Kun uvaksinerte pasienter var inkludert i denne studien, som nå er endelig publisert (Bernal 2021). Molnupiravir testes nå ut i den nylig etablerte prehospitale plattformstudien PANORAMIC i Storbritannia.

*EMA vurderer nå kunnskapsgrunnlaget for molnupiravir, som er kjøpt inn og tilgjengelig i Norge. Grunnet de store uklarhetene i resultatene fra MOVE-OUT studien er det debattert om molnupiravir bør brukes utenom kontrollerte studier til tross for at WHO har gitt en betinget anbefaling for bruk av medikamentet for pasienter med høy risiko for alvorlig sykdom i oppdaterte retningslinjer ([Molnupiravir, EMA](#)).*

## Spesifikke antistoffer mot SARS-CoV-2

Spesifikke monoklonale antistoffer mot SARS-CoV-2 har vist effekt hos pasienter på og utenfor sykehus, og også som post-eksponerings profylakse, selv om resultatene ikke er entydige (Chen 2020, Dougan 2021, Gupta 2021, Weinreich 2021, RECOVERY 2022, O'Brien 2021, ACTIV-3 2021). Tixagevimab/cilgavimab er et langtidsvirkende antistoff som skal ha vist effekt både som post- og preeksponeringsprofylakse (pressemeldinger fra PROVENT- og TACKLE-studiene). Erfaringen så langt er imidlertid at de monoklonale antistoffene ser ut til å være særlig sårbare for endringer av virusets spike-protein/antigen. En har så langt ikke lyktes med å lage et godt pan-SARS-CoV-2 antistoff.

**Tabell 2. Monoklonale antistoff mot SARS-CoV-2**

Legemiddel	REGN-COV2 (casirivimab/ imdevimab)	AZD7442 (tixagevimab/ cilgavimab)	Sotrovimab	Bamlanivimab/ etesivimab	Regdanvimab	Bebtelovimab
Produsent	Regeneron	AstraZeneca	GSK	Eli Lilly	Celltrion	Eli Lilly
Endepunkt	Innleggelse eller død innen 29 d	Alvorlig sykdom eller død innen 29 d	Innleggelse eller død innen 29 d	Innleggelse eller død innen 28 d	Innleggelse, O2- behov eller død innen 28 d	Høy virusload på dag 7
Populasjon	Kohort 1 ≥18 år Kohort 2 <18 Kohort 3 gravide	Mild/moderat, 90% høy risiko	Symptomer <5 d Minst 1 risiko-faktor	Mild/moderat, 50% ungdom/kvinner	Mild/moderat sykdom	Mild/ moderat sykdom, ikke innlagt
Effekt- størrelse	18/1355 (1.3%) (REGN- COV2) 62/1341 (4.6%) (placebo) P<0.001 <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%) (bamla/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>	21% placebo, 14% bebtelovimab, 13% bebtelovimab + bamlanivimab +etesivmab
Antatt effekt mot omikron*	Nei	BA.1 ja, BA.2 mulig	BA.1 ja, BA.2 Sannsynlig ikke	Usikkert	Usikkert	Sannsynlig
Publikasjon	Weinreich, NEJM 02.21.2021	Pressemelding 11.10.21 (AZ)	Gupta, NEJM 18.11.2021	Dougan, NEJM 07.10. 2021	Abstract ID week Pressemelding 11.11.21 (EMA)	Faktaskjema, FDA

\*Basert på preprint in-vitro studier

Monoklonale antistoff vil kunne være særlig nyttig hos pasienter med svekket immunforsvar som ikke kan forventes å utvikle egne antistoff, og spesielt ved samtidig svekket T-celle immunitet. Ved flere sentre er dette nå standardbehandling for organtransplanterte både på og utenfor sykehus (Dhand 2021, Del Bello 2021).

Effekten av de spesifikke antistoffene mot omikron-variantene av viruset er studert i flere in vitro studier som foreligger som pre-print publikasjoner. Sotrivimab har sannsynlig bevart nøytraliserende effekt mot omikron BA.1 men ikke mot BA.2.

Sotrovimab er tilgjengelig i begrenset omfang i Norge og de regionale fagdirektørene og Helsedirektoratet har gitt råd om prioritering i bruk av dette. Bamlanivimab/etesivimab og bebtelovimab er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge.

## Andre legemidler som har vært undersøkt ved COVID-19 sykdom

### Ivermectin, hydroxyklorokin og azitromycin

Ivermectin har ikke vist effekt i RCTer av tilfredsstillende kvalitet, hverken ved mild sykdom (Lopez-Medina 2021, Vallejos 2021) eller blant hospitaliserte pasienter (Ravikirti 2021, Galan 2021, Lim 2022). Manglende effekt er sammenfattet i nylige reviewer, og i NIHs retningslinje sist oppdatert 16/12-21 (Popp 2021, Roman 2021, NIH treatment guidelines).

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 som rapporterte 90% redusert dødelighet er trukket tilbake fra preprint pga påstander om falske data (Elgazzar 2020). Andre studier som rapporterer effekt ved ivermectin har svakheter som gjør at man ikke kan konkludere (Niaee 2021, Mahmud 2021).

Ivermectin er fosterskadelig hos dyr, har potensielt nevrologiske bivirkninger og interaksjon med bl.a. warfarin. Ivermectin-forgiftninger rapporteres nå som et problem i USA pga utbredt off-label forskrivninger (Calello 2022). WHO anbefaler ikke bruk av ivermectin utenfor randomiserte kliniske studier.

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

Studier tidlig under pandemien antydte effekt av hydroxyklorokin (HCQ) (Wang 2020, Gautret 2020, Gao 2020, Yao 2020). Senere RCTer har ikke vist effekt (Cavalcanti 2020, Horby RECOVERY 2020, WHO Solidarity 2020). En multinasjonalt registerstudie (n=96 032) viste økt in-hospital dødelighet og økt forekomst av arytmier ved HCQ (Mehra 2020). 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 i RCTer hverken hos hospitaliserte pasienter (RECOVERY Collaboratory group 2020, Furtado 2020) eller 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 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 tre 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 det 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 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 (Cai 2020) av 5 kliniske studier der 252 fikk favipiravir, fant man ikke signifikant effekt på klinisk bedring eller tid til viruseradikasjon.

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

### **ACE-hemmer og angiotensin reseptor blokkere**

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

### **Konvalesentplasma**

Plasma fra pasienter med gjennomgått COVID-19 vil i varierende grad inneholde nøytraliserende antistoff og kan teoretisk brukes som behandling. FDA har gitt konvalesentplasma en begrenset godkjenning (EUA), men denne godkjenningen er omdiskutert. Det er publisert flere studier på bruk ved Covid-19 sykdom uten sikker effekt på mortalitet, men konvalesentplasma har vært gitt i stort omfang og oppfattes som trygt (Salazar 2020, Xia 2020, Li 2020; Agarwal 2020, Simonovic 2020; Libster 2021; RECOVERY 2021, Joyner 2020). Ingen av studiene har sett på pasienter med svekket immunforsvar eller hypogammaglobulinemi, men det er kommet noen case-rapporter om mulig effekt (Hueso 2020). Monoklonale antistoff vil imidlertid være et bedre valg om dette er tilgjengelig (se over).

Norske blodbanker har konvalesentplasma tilgjengelig ved henvendelse. Publiserte protokoller har angitt en dosering på 250 ml x 2 gitt med 1-2 døgns mellomrom. Plasmabehandling er forbundet med lett økt risiko for tromboembolisme og pasientene bør være antikoagulert med lavdose enoksaparin/dalteparin.

## Immunmodulerende behandling

COVID-19 er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere 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 3. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler ved Covid-19**

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

### Kortikosteroider

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

RECOVERY studien viste at dexametason i lave doser reduserte mortalitet hos COVID-pasienter som ble behandlet på respirator eller fikk oksygentilførsel, men ikke hos pasienter uten respirasjonssvikt; det var tvert imot antydning til økt dødelighet i denne gruppen (Horby 2020). Det bemerkes at RECOVERY populasjonen har en betydelig høyere mortalitet sammenliknet med norske tall, og graden av effekt er ikke direkte overførbar 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 COVIP-studien på ICU-pasienter >70 år, viste økt dødelighet i gruppen som hadde fått steroider (53% vs 42%) (Jung 2021). Resultatet var konsistent ved subgruppe analyser, bl.a. alder, skrøpeligheit, symptomvarighet m.v.

*Alvorlig* COVID-19 er ifølge WHO sine retningslinjer definert som respirasjonssvikt med O<sub>2</sub>-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.*

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

## **Interleukin-6 reseptor blokkering**

### ***Tocilizumab/sarilumab:***

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

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

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

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

2) I Recovery-studien (Horby 2021) ble pasienter med hypoksi (O<sub>2</sub> < 92% eller behov for O<sub>2</sub>-tilførsel) + CRP > 75 randomisert til enten tocilizumab (n=2022) eller SOC (n= 2094). 82% av pasientene stod på steroider ved inklusjon. 55% fikk respirasjonsstøtte hvorav 14% var på respirator. Hoved endepunkt er 28- dagers mortalitet. 31% av pasienter som fikk tocilizumab døde, versus 35% av pasienter på SOC; dette gir rate ratio 0·86; (95% [CI] 0·77-0·96; p=0·007). I tillegg har WHO utført en metaanalyse (Shankar-Hari 2021) basert på 27 studier med til sammen 10900 pasienter. Hovedfunnet her var redusert 28 dagers mortalitet fra 25% til 22% ved bruk av IL-6 blokker, enten tocilizumab eller sarilumab. Sarilumab er som tocilizumab et monoklonalt antistoff som blokkerer IL-6 reseptorene, godkjent for bruk ved revmatoid artritt.

De fleste pasientene i de inkluderte studiene fikk steroider, **og det var kun signifikant redusert mortalitet hos pasienter på steroider** (OR 0,79 med steroider, OR 1,09 uten). Effekt av IL-6 blokker kunne vises hos pasienter som ved inklusjon trengte oksygentilskudd; enten på nesegrime, maske, high-flow eller NIV. For pasienter som allerede var på respirator når de fikk IL-6 blokker var det ikke signifikant reduksjon i 90-dagers mortalitet. Langt de fleste pasienter i studien fikk tocilizumab, og ved oppsplitting av analysene kunne det kun påvises sikker signifikant effekt av tocilizumab, men ikke av sarilumab, muligvis grunnet for lav styrke med for få pasienter som fikk sarulimab. Likevel angir nå de fleste guidelines ut fra en antatt klasseeffekt sarulimab som et alternativ til tocilizumab, dersom man ikke har tilgang på tocilizumab. I Norge er sarulimab registrert, men ikke markedsført. Tilgjengelighet er derfor usikker. 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. Sarulimab er ikke formelt godkjent av EMA til behandling av Covid -19.

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

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

Obligat kriterium: Pasienten mottar kortikosteroider.

Dernest vektlegges:

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

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

Tocilizumab bør ikke gis ved transaminaser  $> 4-5$  ganger øvre referanseområde, bakteriell superinfeksjon, trombocytopeni eller annen samtidig immunsuppresjon. Det er foreløpig ingen studier som tilsier at vaksinerte skal vurderes annerledes enn uvaksinerte. *Vær oppmerksom på at CRP 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.

**Siltuksimab**

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

**Anakinra: Interleukin-1 blokkering**

Anakinra (Kineret®) er en interleukin-1 reseptor blokker med godkjent indikasjon for revmatoid artritt og periodiske febersyndromer. Interleukin-1 er 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. Noen retrospektive studier angir lite bivirkninger (Cavalli 2020, Dimopolous 2020). En fransk studie viste redusert behov for respirator hos pasienter innlagt med alvorlig Covid-19 som fikk anakinra sammenlignet med historiske kontroller (Huet et al, Lancet Rheum 2020). Den franske ANACONDA studien er imidlertid stoppet grunnet økt forekomst av bivirkninger ([clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)), mens COROMUNO-ANA ble stoppet grunnet manglende effekt av anakinra ved mild til moderat Covid-19 (CORIMUNO study group 2021). Anakinra har inngått som en av flere studiearmene i REMAP-CAP studien, og en rapport som foreløpig kun er tilgjengelig som preprint viser at anakinra ikke er effektivt hos pasienter med kritisk COVID-19 (Derde 2021). En publisert studie viser imidlertid mortalitetsreduksjon ved bruk av anakinra hos pasienter med moderat sykdom, basert på pasientsелеksjon ut fra et nivå av biomarkøren suPAR >6 ng/mL i plasma (Kyriazopoulou 2021).

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

**Janus kinase (JAK) hemmere**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 1) <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/management/clinical-management/clinical-management-summary/>
- 2) <https://www.bmj.com/content/370/bmj.m3379>

## Tromboseprofylakse ved Covid-19

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

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

En retrospektiv studie viste lavere dødelighet ved terapeutisk dose antikoagulasjon sammenliknet med profylakse-dose, men forskjellen var ikke statistisk signifikant (Nadkarni 2020). Liknende funn i flere studier. Det er ila 2021 kommet randomiserte studier som ikke viser signifikant effekt av hverken terapeutisk eller intermediær dose heparin/LWMH til pasienter med alvorlig/kritisk Covid-19 (INSPIRATION investigators og REMAP-CAP m.fl, 2021).

Sistnevnte forskningsgrupper undersøkte også effekt på pasienter med *moderat/ikke-kritisk* Covid-19, publisert i august (ATTACC m.fl. 2021). Denne viste en signifikant økt overlevelse uten behov for organstøttende behandling de første 21 dager i gruppen med terapeutisk dose (80,2% vs 76,4%). Effekten var tydeligst ved høy d-dimer (> 2x ULN), ikke signifikant ved d-dimer < 2x ULN. Det var en liten forskjell i dødelighet (7,3 vs 8,2 %). Forekomst av større blødninger var hhv 1,9% og 0,9%. En studie fra Brasil viste ingen effekt av terapeutisk dose p.o. antikoagulasjon (rivaroxaban) vs standard profylakse hos *stabile* Covid-19 pas (Lopes 2021).

Dataene tyder på en viss effekt av høyere dose heparin/LMWH som profylakse på *moderat* syke innlagte pasienter, først og fremst med reduksjon i behov for organstøttende behandling. Dette er nå tatt inn amerikanske retningslinjer (American society of hematology og NIH), som en *betinget* anbefaling. Gitt på hele populasjonen, uten nærmere risikostratifisering, synes ikke effekten tydelig nok som grunnlag for å endre praksis. Men tromboseprofylakse er fortsatt anbefalt til alle pasienter innlagt med Covid-19.

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

## Behandling av gravide

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

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

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

## Referanser.

1. ACTIV-3/TICO Study Group. Efficacy and safety of two neutralizing monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRII-96 plu BRII-198, for adults hospitalized with COVID-19: a randomized controlled trial. *Lancet Inf Dis*, 2021
2. Ader et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomized, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2022.
3. Agarwal A et al. PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 2020 Erratum in: *BMJ*. 2020 Nov.
4. Agostini ML et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Mbio* 2018.
5. Ali K, et al. Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial *CMAJ* 2022.doi: 10.1503/cmaj.211698; early-released January 19, 2022.
6. Alosaimi B, et al. MERS-CoV- infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract. *Cytokine* 126 (2020) 154895
7. ATTACC, ACTIV-4a, and REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021.
8. 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.
9. Beigel, Tomashek, Dodd, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final report. *New Eng J Med* 2020.
10. Bernal JA, et al. Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in hospitalized patients. *New Eng J Med* 2020
11. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020.
12. Calello et al. American college of medical toxicology cautions against off-label prescribing of ivermectine for the prevention or treatment of COVID-19. *Journal of medical toxicology* 2022.
13. 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.
14. Cavalcanti et al. Hydroxychloroquine with or without Azitromycin in Mild-to Moderate COVID-19. *NEJM* 2020.

15. Cavalli G, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheum.* 2020 Jun; 2(6):e325-e331
16. 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
17. Chen P, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *NEJM* 2021.
18. Chen P-J et al. Clinical efficacy and safety of favipiravir in the treatment of COVID-19 patients. *Journal of Infection* 2020.
19. Chu CM et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004.
20. 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.
21. 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.
22. Declercq J E et al. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med* 2021.
23. Dhand A, et al. Casirivimab-imdevimab for Treatment of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: An Early Experience. *Transplantation* 2021.
24. Del Bello A, et al. Anti-SARS-Cov-2 Monoclonal Antibodies in Solid-Organ-Transplant Patients. *Transplantation*, 2021.
25. Derde L, et al. Effectiveness of tocilizumab, sarilumab and anakinra for critically ill patients with COVID-19. *MedRxives* 2021.
26. Dimopoulos et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* 2020.
27. Dougan M, et al. Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19. *NEJM* 2021.
28. 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.
29. 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.
30. Galan et al. Phase 2 randomized study on chloroquine, hydroxychloroquine or ivermectin in hospitalized patients with severe manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Pathogens and global health* 2021.
31. Gao J, et al. 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends* 2020.
32. Gautret 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.
33. Gordon CA, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *NEJM* 2021.
34. Gordon CJ et al. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent polymerase from Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020.
35. Guimaraes et al. Tofacitinib in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *NEJM* 2021.
36. Gupta et al. Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. *NEJM* 2021.
37. Hill JA, Gottlieb LR et al. PINETREE study, Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *NEJM* 2021.
38. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
39. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19. *NEJM* 2020.
40. Horby P, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
41. Hueso T, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood* 2020.
42. Huet T, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheum.* 2020 Jul; 2(7):e393-e400.
43. Hung 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.
44. 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.

45. Jordan PC et al. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* 2018.
46. Joyner et al, 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.
48. Kalil AC, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *NEJM* 2020.
49. Klok FA et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
50. 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.
51. Lamontagne F et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
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 et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. *NEJM* 2021.
54. Lim et al. Efficacy of Ivermectin Treatment on Disease Progression Among Adults With Mild to Moderate COVID-19 and Comorbidities: The I-TECH Randomized Clinical Trial *Jama Intern Med* 2022.
55. Liu J et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol.* 2020.
56. 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.
57. Lopez\_Medina et al. Effect of Ivermectin on Time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19 A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021.
58. Mancía et al. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *NEJM* 2020.
59. Mahmud R et al. Ivermectin in combination with doxycycline for treating COVID-19 symptoms: a randomized trial. *Journal of International Medical Research* 2021.
60. Marconi VC, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalized adults with COVID-19 (COV-BARRIER). *Lancet Resp Dis* 2021.
61. Mehra et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
62. Mehra MR et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *NEJM*.
63. Nadkarni GN et al. Anticoagulation, Bleeding, Mortality, and Pathology in Hospitalized Patients With COVID-19. *JACC* 2020.
64. Niaee et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Asian pacific journal of tropical medicine* 2021.
65. O'Brien MP et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination to Prevent Covid-19. *NEJM* 2021.
66. Oldenburg et al. Effect of oral azithromycin vs placebo on COVID-19 symptoms in outpatients with SARS-CoV-2 infection. *JAMA* 2021.
67. Popp et al. Ivermectine for preventing and treating COVID-19. *Cochrane database of systematic reviews* 2021.
68. Raymondos K et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury* 2012.
69. Ravakirti et al. Evaluation of Ivermectin as a Potential Treatment for Mild to Moderate COVID-19: A Double-Blind Randomized Placebo Controlled Trial in Eastern India. *J Pharm Pharm Sci* 2021.
70. REMAP-CAP, ACTIV-4a, and ATTACC Investigators. Therapeutic anticoagulation with heparin in critically ill patients with Covid-19. *NEJM* 2021.
71. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2020.
72. RECOVERY Study Group. Convalescent plasma in patients admitted to to hospital with COVID-19. *Lancet* 2021.
73. RECOVERY Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2022.
74. RECOVERY Collaboratory group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021.
75. RECOVERY Collaborative group. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19: a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2022.
76. Reynolds HR et al. Renin–angiotensin–aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *NEJM* 2020.
77. Rosas I, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *NEJM* 2021.
78. Roman et al. Ivermectin for the Treatment of COVID-19. A systematic review and metaanalysis of RCTs. *CID* 2021
79. Salama C et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *NEJM* 2020.



80. Salazar E et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. *Am J Pathol.* 2020
81. Simonovich VA, Burgos Pratx P, Scibona P et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *NEJM* 2020
82. Sterne, Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Meta-analysis. *JAMA* 2020.
83. Soin et al. Tocilizumab plus standard of care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19 associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicenter, randomized, controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021.
84. Stone JH, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* Oct 21 2020.
85. Tang N et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2020.
86. Vallejos J et al. Ivermectin to prevent hospitalization in patients with COVID-19, a RCT. *BMC infectious diseases* 2021.
87. Villar et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020.
88. Wang M, et al Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020.
89. Wang Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19; a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *Lancet* 2020.
90. Weinreich DM, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *NEJM* 2020.
91. 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.
92. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *NEJM* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
93. Wu Z et al. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020.
94. Xia X et al. Improved clinical symptoms and mortality among patients with severe or critical COVID-19 after convalescent plasma transfusion. *Blood* 2020.
95. Yao et al. 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.
96. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.