

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman	Giltigt för:	Antal sidor: 7 Dok-ID: Kar2-17857
Godkänt av: Björn Persson/Karolinska/SLL	Kategori: Stödjande dokument	Utgåva 5 / 2020-10-29 Giltigt tom 2021-10-30

7.2 Farmakologisk behandling av Covid-19 på IVA, 22 oktober 2020

Nedanstående riktlinjer för farmakologisk behandling gäller som tillägg till de övriga riktlinjer som avser intensivvård av Covid-19 patienter. Denna revision är framtagen i samråd med företrädare för ME Infektion.

Förändringar i eller tillägg av antiviral behandling skall göras i nära samråd med infektionskonsult.

Remdesivir

I dagsläget saknas det evidens för att remdesivir har klinisk effekt vid behandling av patienter inom intensivvården. Det finns för närvarande två randomiserade behandlingsstudier som inkluderat antal patienter som tillåter adekvat statistik analys. ACCT-1 studien inkluderande 1062 patienter randomiserade till remdesivir eller placebo¹ samt WHO:s studie Solidarity² med över 6000 patienter i (denna studie är i nuläget ej peer review granskad och endast publicerad som preprint 15 oktober). ACCT-1 är en traditionell RCT utgående från NIH genomförd i länder med liknande sjukvård som Sverige och visade minskad mortalitet för patienter med syrgasbehov utan behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation (definierat som WHO ordinal scale 5). Effekten var störst vid behandling inom 6 dagar från symtomdebut. Studien såg ingen effekt för patienter med behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation (WHO ordinal scale 6 och 7). Denna studie har granskats av FDA och EMA och är grunden för det "conditional approval" som föreligger.

I Solidarity sågs ingen signifikant behandlingseffekt i någon patientgrupp. För patienter i ventilator vid inklusion var mortaliteten 43 % i remdesivirgruppen jämfört med 38 % i placebogrupper. Resultatet måste dock tolkas med största försiktighet då det i dagsläget är en preprint redovisning utan review av utomstående bedömare, studieupplägget var betydligt mindre rigoröst än ACCT-1 och 61% av patienterna inkluderades i Asien och framför allt Afrika, områden där sjukhusvården kan skilja sig från den svenska. Mortaliteten varierade även extremt mellan regioner (4% i Europa/Kanada, >20% i Latinamerika).

Sammanfattningsvis har man således inte sett någon minskad mortalitet vid behandling med remdesivir inom intensivvården.

Avseende immunosupprimerade patienter inkluderade ACCT-1 73 (7%) patienter med "immune disorder" och 80 (8%) patienter med cancerdiagnos och redovisade inget resultatet för denna subgrupp, för Solidarity är antalet inkluderade immunosupprimerade patienter inte redovisat.

Tillgången till remdesivir är i nuläget begränsat och baserat på ovan redovisade data rekommenderas därför följande:

1. Remdesivir används bara undantagsvis (se punkt 2 och 3) på IVA.
2. Immunosupprimerade patienter skall i normalfallet alltid erhålla behandling oavsett var i förloppet de befinner sig.
3. Patienter med en väldokumenterad sjukdomsperiod som understiger 7 dagar, som är PCR-positiva i blod och som tas till IVA för intubationsberedskap är aktuella för behandling, beslut tas av infektionskonsult tillsammans med ansvarig IVA-läkare.
4. Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1.
5. För icke immunosupprimerade är behandlingstiden vanligen 5 dagar men kan förlängas till 10 dagar om patienten har blivit ventilatorberoende.
6. För immunosupprimerade finns inte vetenskapligt underlag för definierad behandlingstid och får bestämmas individuellt.

Observera att erfarenheten av remdesivirbehandling är begränsad och uppmärksamhet bör föreligga på alla sorters biverkningar. Lever- och njurbiverkan dominerade i initiala prövningarna men i ACCT-1 studien sågs ingen ökad frekvens jämfört med placebo. Enligt uppgift föreligger få kända interaktioner.

Steroider

Steroidbehandlingens roll vid Covid-19 diskuteras pga. sjukdomens uttalade inflammation och användningen varierar i olika protokoll. Vidare föreligger uppgifter om lungfibros hos konvalescenspatienter vilket skulle tala för steroidanvändning medan erfarenheterna vid sedvanlig ARDS är blandade^{3,4}. En RCT från 2020 visar ökad överlevnad efter tidigt insatt steroidbehandling⁵ vid moderat till svår ARDS. Steroider har kopplats till fördröjd virusnegativitet vid SARS⁶ vilket inte kunnat bekräftas vid Covid-19⁷. Flera studier har visat försämrat utfall av steroider vid influensa-associerad ARDS^{8,9}, ett tillstånd ofta förenat med sekundärinfektioner.

I nuläget har flera studier avseende steroidbehandling vid Covid-19 publicerats. I den största, RECOVERY studien¹⁰ från Storbritannien, sågs ökad överlevnad för patienter med mekanisk ventilation och patienter med syrgasbehandling efter behandling med dexametason 6 mg per dygn i 10 dagar jämfört med placebo. För patienter utan syrgas sågs inga positiva effekter. En metaanalys¹¹ publicerad i september 2020 ger också stöd för steroidbehandling vid Covid-19. Således bör Covid-19 patienter med behov av andningsstöd på IVA behandlas med steroider enligt nedan.

Dos: Dexametason 6 mg /d, alternativt Betametason 6-8 mg /d i totalt 10 dagar

Steroider ges i övrigt på sedvanliga indikationer såsom t.ex vid refraktär septisk vasoplegi.

Immunomodulerande behandling

I enlighet med internationella riktlinjer för intensivvård av Covid-19 patient kan i dagsläget inte någon entydig rekommendation ges om immunomodulerande behandling utöver steroider¹². I litteraturen har patofysiologin vid Covid-19 ansetts innefatta en omfattande cytokinfrisättning vilket är bakgrunden till att denna behandlingsform diskuterats. Avseende IVA patienter har dock studier visat signifikant lägre cytokin nivåer vid Covid-19 än både sepsis och icke Covid-19-relaterad ARDS^{13,14}, tillstånd där anti-cytokinbehandling inte varit framgångsrikt¹⁵.

I dagsläget pågår flera studier, bland annat en multicenterstudie med Karolinska Universitetssjukhuset som sponsor i vilken alla universitetskliniker i Sverige deltar (*ImmCova* studien). I första hand skall anti-cytokinbehandling därför enbart ges inom ramen för denna studie.

Två peer-review granskade randomiserade prospektiva studier har publicerats. I den största, innefattande 243 patienter i USA, randomiserade till tozilizumab (IL-6 antagonist) eller standard care sågs inga effekter på överlevnad eller behov av mekanisk ventilation¹⁶. I en mindre fransk studie på 131 icke intensivvårdade patienter sågs ingen skillnad i 28 dagars mortalitet när tozilizumab jämfördes med standard care¹⁷. En icke peer-review granskad RCT publicerad i pre-print format visar ingen effekt på klinisk status eller överlevnad men kortare vårdtid¹⁸. I icke randomiserade fall-kontroll serier finns rapporter om potentiell mortalitetsvinst (ej peer-review granskad)¹⁹ samt kortare vård och respirator tid²⁰. Vidare har Roche gått ut med en press-release om EMPACTA studien (ej peer-review granskad) som inte visar någon effekt på överlevnad men minskat behov av respiratorbehandling²¹

Tillsvidare skall behandling med immunomodulerare (exempelvis IL-6 blockerare) endast ske inom ramen för kliniska studier *eller i utvalda enskilda patientfall efter att ha först noggrant diskuterats mot bakgrund av medlens immunosupprimerande egenskaper*. Insättande av behandlingen skall i dessa fall föregås av en multidisciplinär behandlingskonferens och dokumenteras i journalen enligt beslut av verksamhetschef IVA och Thoraxoperation, PMI.

Konvalescentplasma

Konvalescentplasma är en gammal behandlingsmetod som använts vid en rad olika tillstånd även vid icke infektiösa tillstånd. I dagsläget pågår ett stort antal studier avseende denna behandlingsform vid Covid-19²². Publicerade fallrapporter och serier har visat antytt lovande resultat och ringa biverkningar^{23 24 25}. Det mesta talar

för att behandlingen skall ges relativt tidigt i sjukdomsförloppet och att patienten har pågående viremi för att uppnå effekt. Vidare att en försämring föreligger.

I en nyligen publicerad RCT från Kina sågs ingen säker klinisk effekt²⁶. Dessa patienter var dock svårt sjuka (> 25% invasiv ventilation) och inkluderades relativt sent (90% >14 dagars sjukdomsduration). Sammantaget är bevisläget oklart för denna behandlingsform vid intensivvård av svårt sjuka patienter som i regel haft en längre sjukdomsduration. Vid eventuell behandling av IVA patient med konvalescentplasma bör man först kontrollera förekomst av viremi med Coronavirus SARS-Cov-2-RNA-S. I sådant läge kontaktas transfusionsmedicin för diskussion om behandling med konvalescentplasma på s.k. "compassionate use" indikation. Transfusionsmedicinjouren kontaktas via telefon 08 585 82744 (dagtid) eller 08 585 82751 (jourtid). Upprepad behandling kan vara aktuellt och ges då som en enhet konvalescentplasma (ca 200 ml) per dag i upp till tre dagar, baserat på bedömning görs av behandlande läkare. Vidare skall data om patienter som erhåller konvalescentplasma dokumenteras i EUs covid konvalescentplasma databas. Detta sköts via Transfusionsmedicin genom tillgängliga journaluppgifter men vi kan behöva bistå med information varvid de kontaktar IVA.

Antibiotika

Antibiotika ges på sedvanliga indikationer. Covid-19 ger ofta CRP stegring men mindre ofta PCT förhöjning varför PCT kan underlätta bedömningen av sekundärinfektioner^{27,28}. I dagsläget finns dock begränsat med data avseende ett sådant samband i Covid-19 kontexten.

Statiner

Statiner anses ha en antiinflammatorisk effekt och bör inte seponeras vid Covid-19. Amerikanska protokoll föreslår att man kan överväga insättning av statiner om kontraindikation ej föreligger²⁹. I två randomiserade studier där statin jämfördes med placebo vid ARDS respektive VAP sågs ingen signifikant effekt på utfall^{30,31}. I nuläget kan statinbehandling inte rekommenderas generellt vid Covid-19. Höga triglycerider ses hos många IVA vårdade Covid-19 patienter. Detta är en del av sjukdomen till vilket även propofolsedering kan bidra, i synnerhet vid användning av svagare lösningar (10 mg/ml) vilket ger ökad tillförsel av fett. Vid höga triglycerider kan statinbehandling övervägas.

ACE hämmare/ARB

Det har spekulerats i om ACE hämning kan underlätta virusets inträde i cellen vid induktion av ACE₂ receptorer via vilka viruset kan ta sig in i cellen. Denna fråga är dock komplex och huruvida sådan induktion föreligger är ifrågasatt. Vidare har en skyddande roll för ARB framförts. Studier planeras där ARB (losartan) ges vid Covid-19³². För närvarande rekommenderas inte generell utsättning av ACEI/ARB preparat vid Covid-19^{33,34}. Inom intensivvården handlägges patienterna som vanligt i det att ACEI/ARB seponeras vid hypotension men behålles om den kliniska situationen tillåter. Om behov av blodtryckssänkande behandling uppstår hos en IVA-vårdad Covid-19 patient kan tablett Losartan övervägas, förutsatt frånvaro av kontraindikationer.

NSAID

Det finns hypoteser om att NSAID kan vara ogynnsamt vid Covid-19. Dessa har ifrågasatts³⁵. På IVA används normalt NSAID i mycket liten omfattning pga. potentiella bieffekter och bör således inte heller ges till Covid-19 patienter.

Trombosprofylax/behandling

Påverkad koagulation är ett vanligt fynd vid Covid-19 och det finns nu en mängd publikationer om påtagligt ökad trombogenicitet^{36 37 38 39 40}. Ett vanligt fynd är ökad D-dimer där kraftigt förhöjda nivåer är kopplat till sämre utfall⁴¹. De flesta patienter uppvisar relativt höga trombocytter samt högt fibrinogen. ROTEM-analys kan bidra till

att bedöma om patienten är prokoagulativ och de analyser som gjorts på PMI till dags dato visar på hög grad av hyperkoagulativitet^{39,42}. Vidare finns det rapporter om antifosfolipid antikropps bildning vid Covid-19⁴³, något som också observerats på inom IVA PMI. I dagsläget är betydelsen av detta oklar.

Sannolikt bidrar tromboembolism i stor grad till patofysiologin vid svåra former av Covid-19 detta gör antikoagulation till en mycket viktig del av behandlingen. Antikoagulativ behandling har kopplats till bättre utfall vid svår Covid-29 sjukdom^{44,45}.

För närvarande saknas evidensbaserat underlag för nivån av trombosprofylax till intensivvårdskrävande patienter med COVID-19. Intill dessa att sådan evidens eller ytterligare information finns publicerad rekommenderas följande doser för **trombosprofylax**:

Vikt

50-90 kg Fragmin 5000 IE x 2, eller motsvarande

<50 kg Fragmin 2500 IE x 2, eller motsvarande

>90 kg Fragmin 7500 IE x 2, eller motsvarande

Doseringen kan behöva justeras med hänsyn till sjukdomsgrad och eventuell blödningsbenägenhet

Tromboembolism och i synnerhet lungembolism är överrepresenterat vid Covid-19 varför man skall vara liberal med att utreda detta, vanligen med CT med kontrast. Stor vinst ligger att veta om lungembolism föreligger då detta har stor betydelse för handläggningen.

Vid **känd eller stark klinisk misstanke om tromboembolism** (där man av starka skäl inte kan genomföra diagnostik) hos COVID-19-patient ges behandlingsdos:

Heparininfusion med APTT mål 70-90s.

alternativt

Fragmin 100-120 E/kg x 2 eller Innohep 90-100 E/kg x 2

Monitorering av antikoagulation

Vid utveckling av AKI eller andra omständigheter såsom till exempel terapivikt där man vill monitorera effekten av LMWH bör mätning av P-Heparin, LMWH(aFXa) övervägas. Steady state uppnås efter 3-5 doser och därför är det inte meningsfullt att mäta före varje dosering av LMWH.

Nedanstående målvärden bör eftersträvas för dalvärden vilket används i första hand. Viktigt att mäta vid njursvikt då risk för ackumulation föreligger. Om man inte når sina målvärden inom ramen för ovanstående doser bör kontakt med koagulationsenheten tas. Detta mot bakgrund av att rapporter om väldigt hög dosering av LMWH har inkommit och i sådant läge bör detta diskuteras med expertis.

Trombosprofylax dalvärde 0.2-0.3 kIE/L

Behandlingsdos dalvärde 0.4-0.6 kIE/L

Kraftig inflammation kan interferera med APTT mätning vilket leder till svårigheter att nå terapeutisk APTT. Om detta misstänks kan heparinbehandling monitoreras med P-Heparin, LMWH(aFXa), målvärde 0.3-0.7 kIE/L

Om antitrombin < 0.6 kIE/L kan antitrombinsubstitution övervägas vid svårigheter att nå önskade målvärden för APTT eller P-Heparin, LMWH(aFXa)

Lågdos ASA har diskuterats då det finns indikationer på att Covid-19 patienter har inslag av mikroembolisering både pulmonellt och extra-pulmonellt^{46,47,48} och kan övervägas in enskilda fall.

Hydroxiklorokin/Klorokin fosfat

Dessa preparat har använts vid behandling av Covid-19. Sammantaget har någon positiv effekt på utfall inte kunnat beläggas^{49 50 51 52 53}. Rapporter om biverkningar i kombination med bristande evidens har gjort att

Läkemedelsverket⁵⁴ avråder från användning av dessa preparat som följaktligen inte skall ges på Covid-19 indikation inom IVA PMI.

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman.

Referenser

1. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med* 2020.
2. Pan H, Peto R, Abdool Karim Q, et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *medRxiv* 2020:2020.10.15.20209817.
3. Ranzani OT, Ferrer M, Esperatti M, et al. Association between systemic corticosteroids and outcomes of intensive care unit-acquired pneumonia*. *Critical Care Medicine* 2012;40:2552-61 10.1097/CCM.0b013e318259203d.
4. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med* 2008;34:61-9.
5. Villar J, Ferrando C, Martinez D, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2020;8:267-76.
6. Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated Coronavirus RNA concentrations in adult patients. *Journal of Clinical Virology* 2004;31:304-9.
7. Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect* 2020.
8. Tsai M-J, Yang K-Y, Chan M-C, et al. Impact of corticosteroid treatment on clinical outcomes of influenza-associated ARDS: a nationwide multicenter study. *Ann Intensive Care* 2020;10:26.
9. Zhang Y, Sun W, Svendsen ER, et al. Do corticosteroids reduce the mortality of influenza A (H1N1) infection? A meta-analysis. *Crit Care* 2015;19:46.
10. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
11. Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *Jama* 2020.
12. Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020;Accepted Proof.
13. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020.
14. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020.
15. Marshall JC. Why have clinical trials in sepsis failed? *Trends Mol Med* 2014;20:195-203.
16. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
17. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
18. Rosas I, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia. *medRxiv* 2020:2020.08.27.20183442.
19. Kaye AG, Siegel R. The Efficacy of IL-6 Inhibitor Tocilizumab in Reducing Severe COVID-19 Mortality: A Systematic Review. *medRxiv* 2020:2020.07.10.20150938.
20. Eimer J, Vesterbacka J, Svensson AK, et al. Tocilizumab shortens time on mechanical ventilation and length of hospital stay in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Journal of internal medicine* 2020.
21. Roche press release EMPACTA. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-09-18.htm> 2020;September 18.

22. Pimenoff V, Elfström M, Dillner J. A systematic review of convalescent plasma treatment for COVID-19. medRxiv preprint 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20122820>.
23. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA 2020.
24. Kong Y, Cai C, Ling L, et al. Successful treatment of a centenarian with coronavirus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma. Transfus Apher Sci 2020:102820.
25. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proceedings of the National Academy of Sciences 2020;117:9490.
26. Li L, Zhang W, Hu Y, 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.
27. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Clin Chem Lab Med 2020.
28. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2020;505:190-1.
29. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.
30. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. New England Journal of Medicine 2014;371:1695-703.
31. Papazian L, Roch A, Charles P, et al. Effect of statin therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia: A randomized clinical trial. JAMA 2013:-.
32. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. 2020. at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>.)
33. America Hfso. <https://www.hfso.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. 2020.
34. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic 2020. at <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>.)
35. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. 2020.
36. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. Thromb Res 2020.
37. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020.
38. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost 2020.
39. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. Thromb Haemost 2020.
40. Helms. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. ICM 2020.
41. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020.
42. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. Journal of Thrombosis and Thrombolysis 2020.
43. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020;382:e38.
44. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. J Thromb Haemost 2020.
45. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation with In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients with COVID-19. Journal of the American College of Cardiology 2020:27327.
46. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. medRxiv 2020:2020.04.19.20054262.

47. Zhang T, Sun LX, Feng RE. [Comparison of clinical and pathological features between severe acute respiratory syndrome and coronavirus disease 2019]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020;43:E040.
48. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020.
49. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* 2020;3:e208857.
50. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *Jama* 2020.
51. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
52. Mahévas M. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalised for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. 2020.
53. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
54. Klorokin och hydroxiklorokin bör endast användas för behandling av patienter med covid-19 inom kliniska studier. <https://www.lakemedelsverket.se/sv/nyheter/klorokin-och-hydroxiklorokin-bor-endast-anvandas-for-behandling-av-patienter-med-covid-19-inom-kliniska-studier>, 2020.