

Författare: Anders Oldner, Lars I Eriksson, Christina Agvald-Öhman	Giltigt för: ME IVA och Thoraxoperation	Antal sidor: 8 Dok-ID: Kar2-17857
Godkänt av: Björn Persson/Karolinska/SLL	Kategori: Stödjande dokument	Utgåva 11 / 2021-05-20 Giltigt tom 2022-05-21

10.0 Farmakologisk behandling av Covid-19 på IVA, 20 maj 2021

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.

Antiviral behandling

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 med tillräckligt patientunderlag för adekvat statistisk analys. ACCT-1 studien¹ inkluderande 1062 patienter randomiserade till remdesivir eller placebo samt WHO:s studie Solidarity² med över 6000 patienter. ACCT-1 visade minskad mortalitet för patienter med syrgasbehov men utan behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation. Effekten var störst vid behandling inom 6 dagar från symtomdebut. I studien sågs ingen effekt för patienter med behov av non-invasiv eller mekanisk ventilation. Denna studie har granskats av FDA och EMA och är grunden för det "conditional approval" som föreligger. I Solidarity² studien sågs ingen signifikant behandlingseffekt i någon patientgrupp. 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 men redovisade inget resultatet för denna subgrupp, för Solidarity är antalet inkluderade immunosupprimerade patienter inte redovisat.

Baserat på ovan redovisade data rekommenderas behandling med remdesivir därför bara undantagsvis på IVA:

1. Immunosupprimerade patienter skall i normalfallet alltid erhålla behandling oavsett var i förloppet de befinner sig.
2. I undantagsfall till enstaka patienter med en väldokumenterad sjukdomsperiod som understiger 7 dagar och utan radiologiska tecken talande för senare stadium.

Dos: 200 mg iv dag 1 sedan 100 mg x 1.

För icke immunosupprimerade är behandlingstiden vanligen 5 dagar men kan förlängas till 10 dagar om patienten har blivit ventilatorberoende.

För immunosupprimerade* finns inte vetenskapligt underlag för definierad behandlingstid och får bestämmas individuellt.

*Immunosupprimerad definieras:

1. Systemisk steroidbehandling dagligen i en dos motsvarande minst 0,3 mg/kg prednisolon (motsvarar ungefär metylprednisolon 0.18 mg/kg, betametason och dexametason 0.06 mg/kg) inom en 6 månaders period.
2. Kemoterapibehandling de senaste 6 månaderna.
3. Immunosuppressiv behandling (annan än steroider) för sjukdomstillstånd såsom t.ex. vaskulit, reumatoid artrit eller inflammatorisk tarmsjukdom.
4. Organ - och eller benmärgstransplanterade patienter.

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. I en nyligen publicerad analys av rapportering till WHO fann man en signifikant ökad risk för bradykardi med remdesivirbehandling³.

Enligt uppgift föreligger få kända interaktioner.

Immunomodulerande behandling

Steroider

Steroidbehandlingens roll vid Covid-19 diskuteras pga. sjukdomens uttalade inflammation och användningen varierar i olika protokoll. Vidare föreligger uppgifter om att en del konvalescentpatienter utvecklat lungfibros vilket skulle tala för steroidanvändning medan erfarenheterna vid sedvanlig ARDS är blandade^{4,5}. En RCT på icke-Covid-19 från 2020 visar ökad överlevnad efter tidigt insatt steroidbehandling⁶ vid moderat till svår ARDS. Tidigare studier har visat att steroider insatta i senare skede inte visat förbättrat utfall vid icke-Covid-19 ARDS⁷. Steroider har kopplats till fördröjd virusnegativitet vid SARS⁸ vilket inte kunnat bekräftas vid Covid-19⁹. Flera studier har visat försämrat utfall av steroider vid influensa-associerad ARDS^{10,11}, ett tillstånd ofta förenat med sekundärinfektioner.

I nuläget har flera studier avseende steroidbehandling vid Covid-19 publicerats. I den största, RECOVERY studien¹² från Storbritannien, sågs ökad överlevnad för patienter med mekanisk ventilation och de 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 metaanalys¹³ 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 upp till 10 dagar. I särskilda fall, tex vid kraftigt avvikande kroppsvikt kan man överväga att modifiera denna dos. Man bör sträva efter att inte ge steroider under en längre period än 10 dagar.

I regel kan behandling med doser 6-8 mg/d seponeras utan nedtrappning men sådan kan övervägas om man gett högre doser eller längre tid.

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

Interleukin-antagonister

I litteraturen har patofysiologin vid Covid-19 ansetts innefatta en omfattande cytokinfrisättning vilket är bakgrunden till att denna behandlingsform diskuteras. Sannolikt är detta en viktig del i patofysiologin bakom kritisk Covid-19 sjukdom. Jämförande studier har dock påvisat högre cytokin nivåer vid både sepsis och icke Covid-19-relaterad ARDS^{14,15}.

För närvarande finns resultat från nio randomiserade kliniska prövningar av IL-6 antagonisten tocilizumab publicerade¹⁶⁻²⁴, samt en stor observationell studie med s.k. trial emulation²⁵. Man kunde inte påvisa någon mortalitetsvinst med IL-6 receptorantagonist i sex av dessa men givet mortaliteten i standard of care (SOC) gruppen var de underdimensionerade för att kunna påvisa en sådan skillnad. I den öppna randomiserade REMAP-CAP-studien¹⁶ inkluderades patienter med respiratorisk (eller kardiovaskulär) organsvikt inom 24 timmar efter påbörjad IVA-vård med andningshjälp (högflödessyrgas 29%, non-invasiv ventilation 42% eller respiratorbehandling 29%). Både tocilizumab (IL-6 antagonist, n=353) och sarilumab (IL-1 antagonist, n=48) uppnådde primärt effektmått (kombinerat lägre mortalitet och behov organstödande behandling till dag 21) jämfört med kontroller (n=402). Mortaliteten var signifikant lägre för IL-antagonistgrupperna: 28% för tocilizumab, 22% för sarilumab och 36% för kontroller. Majoriteten (93%) av patienterna behandlades också med kortikosteroider. Effekten på behov av organstödande behandling och mortalitet sågs dock inte i gruppen med invasiv mekanisk ventilation. Ett annat beaktande var den höga mortaliteten (35% i kontrollgruppen och 28% i behandlingsgruppen) trots en låg APACHE score.

Effekten av tocilizumab i den brittiska RECOVERY-studien har nyligen publicerats²⁴. I denna studie inkluderades totalt 4 116 vuxna patienter med syrgasbehov (14% respirator, 41% högflödessyrgas eller non-invasiv ventilation och 45% enbart syrgas) samt CRP >75 mg/l varav hälften randomiserades till tillägg av tocilizumab till annan behandling. Primär endpoint var 28-dagarsmortalitet, vilken var signifikant lägre i tocilizumab-armen (29.5% vs 33.1%, RR 0.86 CI95% 0.77-0.96). Motsvarande lägre mortalitet i tocilizumab-armen noterades hos de 82% som samtidigt

behandlades med kortikosteroider. En signifikant interaktion påvisades mellan steroid- och tocilizumabbehandling ($p=0.01$). I likhet till REMAPCAP studien kunde ingen mortalitetsvinst påvisas hos invasivt mekaniskt ventilerade patienter.

IL6-antagonistbehandling har generellt inte medfört någon större risk för allvarliga biverkningar i någon av studierna. Observera att CRP-produktionen nedregleras vid IL-6-antagonism och inte svarar normalt vid ökande inflammation.

Bedömning/rekommendation: Tocilizumab skall i nuläget inte anses utgöra standardbehandling för intensivvårdskrävande Covid-19 patienter med invasiv mekanisk ventilation.

Tocilizumab kan ge en begränsad minskning av mortalitet och behov av organstödande behandling och evidensen stödjer användning till kritisk sjuka patienter med Covid-19. En möjlig signal till biverkningar och ökad mortalitet har rapporterats hos invasivt mekaniskt ventilerade patienter²⁰. Dock förefaller biverkningarna ringa på basen av samlade publicerade resultat varför behandling med tocilizumab kan övervägas till kortisonbehandlade intensivvårdspatienter med covid-19 utan invasiv mekanisk ventilation, samt i enstaka fall även till redan invasivt ventilerade patienter med respiratorisk försämring sedan max 1-2 dygn. Detta ska då ske i nära samråd med infektionsläkare. Inga rekommendationer kan ges för sarilumab behandling då det finns för få data.

Dosering: till patienter ≥ 18 år, engångsdos tocilizumab (RoActrema[®]) iv.

>90kg	800 mg
>65-90 kg	600 mg
40-65 kg	400 mg
<40 kg	8 mg/kg

Januskinas hämmare (JAK hämmare)

Januskinas hämmare inhiberar den intracellulära signaleringen av cytokiner. I en nyligen publicerad randomiserad studie (ACCT2)²⁶ visade kombinationen remdesivir och JAK hämmaren, baricitinib, ökad överlevnad jämfört med remdesivir och placebo. Ingen av behandlingsarmarna inkluderade steroider (annat än på icke-Covid-19 indikation). Den mest påtagliga effekten sågs inom gruppen covid-19 patienter med högflödes- eller NIV behandling. Ingen effekt sågs för patienter som behandlades med invasiv ventilation eller ECMO. Kombinationen steroider och baricitinib är inte studerad. Då steroidbehandling får anses etablerat vid Covid-19 kan i avvaktan på eventuella resultat av kombinationsstudier inte någon rekommendation om baricitinib vid Covid-19 göras²⁷.

Övrig behandling

Antikoagulation

Covid-19 är starkt kopplat till ökad trombogenicitet²⁸⁻³². Ett vanligt fynd är ökad D-dimer där kraftigt förhöjda nivåer är kopplat till sämre utfall³³. De flesta patienter uppvisar även relativt höga trombocytal 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^{31,34}. Sannolikt bidrar tromboembolism i stor grad till patofysiologin vid svåra former av Covid-19 och detta gör antikoagulation till en mycket viktig del av behandlingen. Antikoagulativ behandling har kopplats till bättre utfall vid svår Covid-29 sjukdom³⁵⁻³⁷.

För närvarande saknas robust evidens baserat på randomiserade studier som underlag för nivån av antikoagulation till intensivvårdskrävande patienter med COVID-19. I en publicerad studie jämfördes enoxaparin 1 mg/kg/d med 40 mg/d utan att man kunde påvisa någon signifikant överlevnadseffekt³⁸. Flera studier pågår.

Intill mer data erhållits föreslås därför **intermediärdos** av antikoagulation enligt nedan:

<50 kg	Fragmin 2500 IE x 2, eller motsvarande
50-90 kg	Fragmin 5000 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 betydelse för handläggningen.

Vid **påvisad eller hög klinisk misstanke** (där man av starka skäl inte kan genomföra diagnostik) om tromboembolism hos Covid-19-patient ges full 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 tidigare.

Vid risk för ackumulation vid tex njursvikt bör dalvärden monitoreras med nedanstående målvärden. Vid behov av att monitorera effekt av behandling bör toppvärden monitoreras med nedanstående målvärden. Detta behöver inte göras rutinmässigt men kan övervägas vid misstanke om terapivikt. Om man inte når sina målvärden utan påtaglig dosökning 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.

Intermediärdos: toppvärde (3-4 timmar efter dos) 0.3-0.5 kIE/L, dalvärde 0.1-0.3 kIE/L

Full behandlingsdos: toppvärde (3-4 timmar efter dos) 0.6-1.2 kIE/L, dalvärde 0.2-0.6 kIE/L

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

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

Det är av stor vikt att noggrant registrera diagnoser för tromboemboliska komplikationer för denna patientgrupp.

ASA

Lågdos ASA har diskuterats då det finns indikationer på att COVID-19 patienter har inslag av mikroembolisering både pulmonellt och extra-pulmonellt⁵. En observationell studie³⁹ har visat att ASA intag veckan före sjukhusinläggning för COVID-19 minskar risken för IVA inläggning och död i en justerad analys. Vidare var ASA behandling associerat med ökad överlevnad i två propensity score matchade observationella studier av sjukhusvårdade Covid-19 patienter^{40,41}. Randomiserade studier pågår⁴². I avsaknad av resultat från sådana studier kan ingen generell rekommendation om ASA behandling på Covid-19 indikation göras men kan övervägas i enskilda fall.

Antibiotika

Mot bakgrund av långa IVA vårdtider samt immunomodulationsbehandling vid Covid-19 är bakteriella sekundärinfektioner att beakta. Antibiotika ges på sedvanliga indikationer på IVA och i samråd med infektionskonsult. Covid-19 ger ofta CRP stegring men mindre ofta PCT förhöjning^{43,44}. Huruvida PCT skulle vara mer selektivt för bakteriell infektion än CRP vid Covid-19 är dock oklart.

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 föreligger⁴⁵. I två randomiserade studier där statin jämfördes med placebo vid ARDS respektive VAP sågs ingen signifikant effekt på utfall^{46,47}. 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-19⁴⁸. För närvarande rekommenderas inte generell utsättning av ACEI/ARB preparat vid Covid-19⁴⁹⁻⁵¹. Inom intensivvården handlägges patienterna som vanligt i det att ACEI/ARB seponeras vid hypotension men behålles om den kliniska situationen tillåter. Om behov av blodtrycksänkande 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 ifrågasatts⁵². På IVA används normalt NSAID i mycket liten omfattning pga. potentiella bieffekter och bör således inte heller ges till Covid-19 patienter.

Monoklonala antikroppar

För nuvarande finns det två kombinationer av monoklonala IgG1 antikroppar (riktade mot spike protein hos SARS COV-2 virus) som har aktuell "emergency use authorisation" av amerikanska FDA. Den ena är bamlanivimab + etesevimab (Lilly), den andra är casirivimab + imdevimab (Regeneron). I Sverige finns, sedan mitten av mars, endast tillgång till antikroppen bamlanivimab. Casirivimab + imdevimab väntas vara tillgänglig i mitten av maj. Kombinerade monoklonala antikroppar har visat något snabbare virussänkande effekt och minskat antal besök på akutmottagning eller sjukhusinläggningar jämfört med placebo⁵³. Indikationen för användning av monoklonala antikroppar är patienter med tidigt COVID (inom 10 dagar från symtomdebut) som löper hög risk för svårt sjukdomsförlopp. I praktiken begränsas användningsområdet till patienter med svår immunosuppression och tidig Covid-19. Det saknas data som stödjer användning av monoklonala antikroppar på IVA vårdade patienter, men i enstaka fall kan kombinationsbehandling med monoklonala antikroppar övervägas till svårt immunosupprimerade patienter med positiv SARS-CoV-2 RNA i serum som alternativ till konvalescentplasma i samråd med infektionskonsult.

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-19⁵⁴. Publicerade fallserier och retrospektiva studier har visat antytt lovande resultat och ringa biverkningar⁵⁵⁻⁵⁷. Det mesta talar för att behandlingen skall ges mycket tidigt i sjukdomsförloppet och att patienten har pågående viremi för att uppnå effekt.

Några randomiserade studier har publicerats och dessa visar ingen effekt på överlevnad⁵⁸⁻⁶⁰. I en nyligen publicerad studie⁶¹ där konvalescentplasma gavs mycket tidigt i förloppet till patienter med mild Covid-19 sågs en signifikant reduktion av progress till svårare sjukdomsformer. Vidare har man i en retrospektiv studie påvisat bättre överlevnad vid behandling med plasma med höga antikroppstitrar jämfört med låga talande för en effekt⁶². I en press release⁶³ från studieplattformen RECOVERY i Storbritannien rapporteras preliminärt att ingen effekt noterats in denna studie inkluderande >10 000 patienter.

Sammantaget är således bevisläget oklart för denna behandlingsform, i synnerhet vid intensivvård, där patienten i regel haft en längre sjukdomsduration. Konvalescentplasmabehandling skall endast övervägas i undantagsfall. Ett sådant undantag kan vara uttalad immunosuppression i kombination med positiv plasma PCR för SARS-Cov-2. Värt att notera är att det nyligen kommit fallrapporter om att behandling med konvalescentplasma till uttalat immunosupprimerade patienter selekterat fram muterade stammar⁶⁴.

Bedömning skall göras i samråd med infektionskonsult.

Vid eventuell behandling av IVA patient med konvalescentplasma skall man först kontrollera förekomst av viremi med Coronavirus SARS-Cov-2-RNA-S. Inför behandling kontaktas transfusionsmedicin för diskussion om konvalescentplasma på s.k. "compassionate use" indikation. Transfusionsmedicinjouren kontaktas via telefon 08 585 82744 (dagtid) eller 08 585 82751 (jourtid). Om behandling är aktuellt ges en enhet konvalescentplasma (ca 200 ml) per dag, till att börja med i tre dagar. Behandlingen kan behöva förlängas beroende på behandlingsvar eller vid uttalad konsumtion av tillförda antikroppar (evalueras genom upprepade kontroller av anti-SARS-CoV-2 spike IgG antikroppar i serum efter tre enheter plasma), baserat på bedömning av behandlande läkare. Vidare skall data om patienter som erhåller konvalescentplasma dokumenteras i EUs Covid-19 konvalescentplasma databas. Detta sköts via Transfusionsmedicin genom tillgängliga journaluppgifter men vi kan behöva bistå med information varvid de kontaktar IVA.

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 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2007764.
2. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184.
3. Touafchia A, Bagheri H, Carrié D, Durrieu G, Sommet A, Montastruc F. Serious bradycardia and remdesivir for coronavirus 2019 (COVID-19): a new safety concerns. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2021 (In eng). DOI: 10.1016/j.cmi.2021.02.013.
4. 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(9):2552-2561 10.1097/CCM.0b013e318259203d. (http://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2012/09000/Association_between_systemic_corticosteroids_and.2.aspx).
5. 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(1):61-9.
6. 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(3):267-276. (In eng). DOI: 10.1016/s2213-2600(19)30417-5.
7. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006;354(16):1671-84. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa051693.
8. 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(4):304-309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.07.006>.
9. 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 (In eng). DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.039.
10. 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(1):26. DOI: 10.1186/s13613-020-0642-4.
11. 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. (In eng). DOI: 10.1186/s13054-015-0764-5.
12. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2021436.
13. 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 (In eng). DOI: 10.1001/jama.2020.17023.
14. 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).
15. Kox M, Waalders NJB, Kooistra EJ, Gerretsen J, Pickkers P. Cytokine Levels in Critically Ill Patients With COVID-19 and Other Conditions. *JAMA* 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.17052.
16. Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433.

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 (In eng). DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820.
18. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *New England Journal of Medicine* 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700.
19. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2030340.
20. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* 2020. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615.
21. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836.
22. Veiga VC, Prats J, Farias DLC, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2021;372:n84. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.n84.
23. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, et al. Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00081-3.
24. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet* 2021;397(10285):1637-1645. (In eng). DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00676-0.
25. Gupta S, Wang W, Hayek SS, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med* 2021;181(1):41-51. (In eng). DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6252.
26. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2031994.
27. Infektionsläkarföreningen S. Nationellt vårdprogram för misstänkt och bekräftat COVID-19. Version 2.0, januari 2021. <https://infektionet/nationellt-vardprogram-covid19> 2021.
28. 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 (In eng). DOI: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
29. 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 (In eng). DOI: 10.1111/jth.14830.
30. 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 (In eng). DOI: 10.1111/jth.14844.
31. 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 (In eng). DOI: 10.1055/s-0040-1710018.
32. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* 2020;46(6):1089-1098. DOI: 10.1007/s00134-020-06062-x.
33. 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 (In eng). DOI: 10.1111/jth.14768.
34. Pavoni V, Giancesello 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. DOI: 10.1007/s11239-020-02130-7.
35. 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 (In eng). DOI: 10.1111/jth.14817.
36. 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. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.05.001.
37. Tacquard C, Mansour A, Godon A, et al. Impact of high dose prophylactic anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Chest* 2021 (In eng). DOI: 10.1016/j.chest.2021.01.017.
38. Investigators I. 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. DOI: 10.1001/jama.2021.4152.
39. Chow JH, Khanna AK, Kethireddy S, et al. Aspirin Use Is Associated With Decreased Mechanical Ventilation, Intensive Care Unit Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Anesth Analg* 2021;132(4):930-941. (In eng). DOI: 10.1213/ane.0000000000005292.
40. Meizlish ML, Goshua G, Liu Y, et al. Intermediate-dose anticoagulation, aspirin, and in-hospital mortality in COVID-19: a propensity score-matched analysis. *American journal of hematology* 2021 (In eng). DOI: 10.1002/ajh.26102.
41. Liu Q, Huang N, Li A, et al. Effect of low-dose aspirin on mortality and viral duration of the hospitalized adults with COVID-19. *Medicine* 2021;100(6):e24544. (In eng). DOI: 10.1097/md.00000000000024544.
42. <https://www.recoverytrial.net/news/aspirin-to-be-investigated-as-a-possible-treatment-for-covid-19-in-the-recovery-trial>. 2020.
43. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020 (In eng). DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
44. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020;505:190-191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.
45. Massachusetts General Hospital COVID-19 Treatment Guidance. 2020;Version 1.0 3/17/2020 4:00PM.
46. McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2014;371(18):1695-1703. DOI: 10.1056/NEJMoa1403285.
47. 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;-. DOI: 10.1001/jama.2013.280031.

48. Losartan for Patients With COVID-19 Requiring Hospitalization. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312009>).
49. America Hfso. <https://www.hfsa.org/patients-taking-ace-i-and-arbs-who-contract-covid-19-should-continue-treatment-unless-otherwise-advised-by-their-physician/>. 2020.
50. Agency EM. EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic (<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>).
51. Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of Discontinuing vs Continuing Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on Days Alive and Out of the Hospital in Patients Admitted With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325(3):254-264. DOI: 10.1001/jama.2020.25864.
52. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>. 2020.
53. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. N Engl J Med 2021;384(3):238-251. (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2035002.
54. Pimenoff V, Elfström M, Dillner J. A systematic review of convalescent plasma treatment for COVID19. medRxiv preprint 2020;<https://doi.org/10.1101/2020.06.05.20122820>.
55. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.4783.
56. 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. (In eng). DOI: 10.1016/j.transci.2020.102820.
57. 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(17):9490. DOI: 10.1073/pnas.2004168117.
58. 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 (In eng). DOI: 10.1001/jama.2020.10044.
59. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ (Clinical research ed 2020;371:m3939. (In eng). DOI: 10.1136/bmj.m3939.
60. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. N Engl J Med 2020 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
61. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. N Engl J Med 2021 (In eng). DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
62. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent Plasma Antibody Levels and the Risk of Death from Covid-19. New England Journal of Medicine 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893.
63. RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19. <https://www.recoverytrialnet/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19> 2021;press release.
64. Kemp SA, Collier DA, Datir RP, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. Nature 2021 (In eng). DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y.