

Retningslinje til behandling af indlæggelseskrævende voksne patienter med COVID-19

Version 12 (opdateres jævnligt)

Indhold

Om denne udgivelse	2
Definitioner og målgruppe	3
Visitation, akut indlæggelse og håndtering af patient mistænkt for eller med påvist COVID-19	3
Udredning for COVID-19	3
Mikrobiologi	3
Påvisning af SARS-CoV-2	3
Bloddyrkning	4
Anden mikrobiologi	4
Blodprøver	4
Billeddiagnostik	4
EKG	4
Behandling	4
Iltbehandling	4
Væskebehandling	4
Antibiotika	4
Tromboseprofylakse	5
Antipyretisk behandling	5
ACE-hæmmer behandling	5
Dexamethason	5
Kriterier for behandling	5
Dosering	5
Remdesivir	6
Kriterier for behandling	6
Remdesivir til svært immunsupprimerede patienter	6
Kontraindikationer	7
Dosering	7
Interleukin-6 hæmmer	8
Kriterier for behandling	8
Kontraindikationer	8
Dosering	8
Anden antiviral og antiinflammatorisk behandling	9
Rekonvalescent plasma	9
Afisolation og anmeldelse	9

Interessekonflikter	9
Referencer	10

Om denne udgivelse

Udgiver: Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Arbejdsgruppe: Michael Dalager-Pedersen, Marie Helleberg, Isik Somuncu Johansen, Merete Storgaard, Gitte Kronborg

Tovholdere:

Korrespondance:

Referenter:

Korrektur:

Første udkast: 19.03.2020

Diskuteret på Hindsgavl:

Korrigeret udkast:

Endelig guideline: 23.03.2020

Aktuel version: 12 (16.03.2021)

Guideline skal revideres senest:

Afgrænsning: Denne vejledning er tiltænkt initial diagnostik og behandling af formodet COVID-19. Virussygdommen er først beskrevet i januar 2020, og der er endnu sparsom evidens på en række områder. Denne retningslinje vil løbende blive opdateret, som ny evidens kommer frem. Der er ikke foretaget en gradering af evidensniveau.

Definitioner og målgruppe

Denne retningslinje gælder voksne indlæggelseskrævende patienter, hvor der er mistanke om eller påvist Corona virus sygdom 2019 (COVID-19) forårsaget af Severe Adult Respiratory Syndrome Corona Virus 2 (SARS-CoV-2).

Visitation, akut indlæggelse og håndtering af patient mistænkt for eller med påvist COVID-19

Foretages i henhold til Sundhedsstyrelsens "[Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet](#)" (i skrivende stund senest opdateret 6 juli 2020).¹

Værnemidler i forbindelse med prøvetagning:

- Prøvetagning fra øvre luftveje: Handsker, overtrækskittel, kirurgisk maske type 2 og øjenbeskyttelse.
- Prøvetagning fra nedre luftveje: Handsker, overtrækskittel, FFP2/FFP3 maske og øjenbeskyttelse.

Infektionshygiejniske retningslinjer findes på SSIs hjemmeside:

<https://hygiejne.ssi.dk/retningslinjer/infektionshygiejniske-retningslinjer-for-covid-19>

Behandlingsniveau vurderes tidligt i indlæggelsesforløbet og journalføres for alle patienter med påvist COVID-19.

Udredning for COVID-19

I forbindelse med udredning for COVID-19 overvejes anden sygdom som årsag til den kliniske præsentation. Ved præsentation forenelig med svær samfundserhvervet pneumoni følges også nationale retningslinjer for denne sygdom.²

Mikrobiologi

Påvisning af SARS-CoV-2

Hos patienter med mistanke om COVID-19 udføres diagnostikken ved NAAT (*Nucleic Acid Amplification Test*, fx PCR eller isothermal amplifikationstest) undersøgelse for SARS-CoV-2 i relevant prøvemateriale.

Prøvetagning ved SARS-CoV-2. Relevant prøvemateriale er:

- Podning fra oro- eller nasopharynx
- Ekspektorat hos patienter med produktiv hoste
- Trakealsug
- Bronkeoalveolær lavage (BAL)

Det er centralt, at der opnås prøvemateriale fra området, hvor patienten har symptomer. Hos patienter med symptomer fra nedre luftveje tages dybt svælgsug, trakealsug eller BAL.

Bemærk: Ved negativ PCR for SARS-CoV-2 og stærk klinisk mistanke om COVID-19 (efter eksponering, klinisk billede, biokemi og billeddiagnostik) skal patienten forblive isoleret, og der gøres fornyet undersøgelse for COVID-19.

Positiv SARS-CoV-2 IgG er foreneligt med, at patienten har haft COVID-19. Negativ SARS-CoV-2 IgG udelukker ikke dette. Seropositivitet mod SARS-CoV-2 kan aktuelt ikke bruges til at afgøre om patienten er beskyttet mod reinfektion eller om patienten fortsat er smitsom.

Bloddyrkning

Anden mikrobiologi

Øvrige mikrobiologiske undersøgelser efter den kliniske situation: Ekspektorat til D+R, undersøgelse for atypisk pneumoni, influenza-test.

Blodprøver

Hæmatologi, CRP, leukocytter med differentieltælling, nyretal og levertal med laktatdehydrogenase (LDH) og alanin-aminotransferase (ALAT).

Plasma glukose og HbA1c bestemmes hos alle indlagte med COVID-19, og plasma glukose monitoreres under dexamethason behandling.

A-gas analyse ved respiratorisk påvirkning.

Fibrin d-dimer, koronar markører og ferritin kan overvejes hos COVID-19 patienter grundet risiko for kardiovaskulære *events* samt hyperinflammation.

SARS-CoV-2 serologi anvendes ikke i den akutte COVID-19 diagnostik.

Billeddiagnostik

Røntgen thorax er primære undersøgelse. CT thorax tages ikke rutinemæssigt. Røntgen thorax kan være normalt, men ses ofte med bilaterale perifere interstitielle infiltrater. CT scanning er tidligt ofte med bilaterale perifere mat-glas forandringer. Konsolidering ses typisk senere i forløbet.

EKG

Behandling

Iltbehandling

Gives i henhold til retningslinjer fra Dansk Lungemedicinsk Selskab (DLS, www.lungemedicin.dk).

Væskebehandling

Der tilstræbes konservativ/restriktiv væskebehandling med mindre tegn til hypoperfusion eller shock, hvor vasopressor behandling indledes tidligt.³

Antibiotika

Skal ikke gives rutinemæssigt til patienter med COVID-19, hvor tidlig co-infektion er sjælden.⁴ Ved begrundet mistanke om bakteriel infektion og behov for intravenøs behandling gives i.v. Piperacillin/Tazobactam 4g/0,5g x 4 dagligt eller behandling i henhold til mikrobiologiske prøvesvar.

Tromboseprofylakse

Gives i henhold til anbefalinger fra Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase (DSTH, www.dsth.dk).

Antipyretisk behandling

Paracetamol bør være førstevalg som antipyretika og analgetika. NSAID kan anvendes.⁵

ACE-hæmmer behandling

ACE-hæmmer behandling kan fortsætte hos patienter med COVID-19.⁶

Dexamethason

Resultater fra flere randomiserede studier har vist, at behandling af COVID-19 infektion med steroid reducerer dødeligheden for patienter med behov for ilt.⁷ Der er ikke fundet gavnlige effekt hos patienter uden behov for supplerende ilt.^{7,8}

Gives på indikationen bekræftet COVID-19 pneumoni med hypoksi.

Kriterier for behandling

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Perifer iltmætning (SpO₂) ≤ 94% uden ilttilskud*; **eller**
- Behov for tilskud af ilt* plus lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax**; **eller**
- Behov for mekanisk ventilation eller ekstracorporal membran oxygenation (ECMO)

*) Estimer patientens habituelle iltmætning, hvor f.eks. kronisk lungesygdom og overvægt kan betinge habituel iltmætning < 94%. Hvis ilttilskud på 1-2 liter/min *ikke* skønnes nødvendigt for at opnå habituel iltmætning, så bortfalder indikationen for Dexamethason. Iltmætning ≤ 94% bekræftes ved blodgasanalyse af arterielt blod.

**) Følsomheden af konventionel røntgen af thorax er lav ved diskrete

lungeforandringer i den tidlige fase af infektion. Ved hypoksi og mistanke om pneumoni er det

rimeligt at påbegynde Dexamethason, og bekræfte tilstedeværelsen af infiltrat efter 1 døgn ved enten røntgen eller CT af thorax.

Dosering

Ved oral dosering: tablet Dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage. Seponeres ved udskrivelse.

Ved intravenøs dosering: Dexavit 8 mg dagligt i op til 10 dage. Seponeres ved udskrivelse.

Bemærk: 2 mL (8 mg) Dexavit svarer til 6,6 mg Dexamethason. RECOVERY studiet fandt effekt af 6 mg Dexamethason, hvilket svarer til 1,8 mL Dexavit.⁸⁻¹⁰ Den lidt højere 2 mL (8 mg) Dexavit dosis anbefales her af pragmatiske årsager.

Gravide: Dexamethason krydser placenta. Gravide kan i stedet modtage tabl. Prednisolon 40 mg dagligt, i.v. Hydrocortison 50 mg x 3 eller 100 mg x 2 dagligt.⁷

Plasma glukose kontrolleres under dexamethason behandling.

Med steroid gives tabl. Calcium med D-vitamin 400 mg/19 µg 1 x 2 dagligt. Hvis der er givet steroid >5 dage fortsættes Calcium + D-vitamin i 8 uger med mindre der er kontraindikation (f.eks. hyperkalkæmi ved myelomatose).

Remdesivir

Remdesivir (Veklury® - GS-5734) hæmmer den virale RNA-afhængige RNA polymerase.

Adaptive COVID-19 Treatment Trial-1 (ACTT-1) viste, at Remdesivir forkorter tiden til klinisk bedring ved COVID-19.¹¹ For personer med COVID-19 pneumoni og behov for ilt-behandling, men uden behov for invasiv mekanisk ventilation, var der desuden en nedsat risiko for død inden for 14 dage af behandlingsstart (hazard ratio 0,28 - 95% konfidensinterval: 0,12-0,66). Der er ikke fundet signifikant effekt af remdesivir til patienter uden behov for ilttilskud, og ingen effekt når det opstartes til patienter der allerede er i respirator/ECMO. Resultater fra WHO's SOLIDARITY studie er uden effekt af remdesivir på risiko for død,¹² og WHO anbefaler ikke remdesivir som del af standardbehandling.¹³ Der er ikke større studier, som belyser den optimale behandlingstid i den patientgruppe, som er vist at have effekt af behandlingen i ACTT-1 studiet.^{14,15}

Gives på indikationen bekræftet COVID-19 pneumoni med hypoksi. Ordineres ved speciallæge.

Kriterier for behandling

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Symptomvarighed ≤ 12 dage; **og**
- Alder ≥ 12 år*; **og**
- Perifer iltmætning (SpO2) ≤ 94% uden ilttilskud**; **eller**
- Behov for tilskud af ilt** plus lungeinfiltrat ved røntgen af thorax eller CT af thorax***

Remdesivir bør *ikke* rutinemæssigt opstartes til patienter på intensiv afdeling, der er i respirator/ECMO. Hvis remdesivir er opstartet inden overflytning til intensiv, så bør behandlingen fortsætte kuren ud med seponering ved tegn på bivirkninger (fx stigende kreatinin eller ALAT).

*) Effekt og sikkerhed af Remdesivir blandt børn undersøges i CARAVAN studiet.

**) Estimer patientens habituelle iltmætning, hvor f.eks. kronisk lungesygdom og overvægt kan betinge habituel iltmætning < 94%. Hvis ilttilskud på 1-2 liter/min *ikke* skønnes nødvendigt for at opnå habituel iltmætning, så bortfalder indikationen for Remdesivir. Iltmætning ≤ 94% bekræftes ved blodgasanalyse af arterielt blod.

***) Følsomheden af konventionel røntgen af thorax er lav ved diskrete lungeforandringer i den tidlige fase af infektion. Ved hypoksi og mistanke om pneumoni er det rimeligt at påbegynde Remdesivir, og bekræfte tilstedeværelsen af infiltrat efter 1 døgn ved enten røntgen eller CT af thorax.

Remdesivir til svært immunsupprimerede patienter

Der er få data om effekt af remdesivir behandling specifikt til gruppen af patienter med svær immunsuppression. Nedenstående anbefaling bygger derfor primært på ekspertvurdering.

Hos svært immunsupprimerede patienter, f.eks. hæmatologiske patienter i intensiv kemoterapi eller allogent knoglemarvstransplanterede, kan det være svært at skelne COVID-19-relaterede symptomer fra symptomer relateret til grundsygdommen. Grundet manglende immunologisk respons kan røntgenforandringer mangle eller være ukarakteristiske. Disse patienter kan have et meget hurtigt og alvorligt forløb og har høj mortalitet, hvis de rammes af COVID. Der findes ikke randomiserede studier, der har undersøgt den bedste strategi for antiviral behandling af denne patientgruppe. Man kan ikke ekstrapolere resultater af ACTT-1 og Solidarity til disse patienter, da studierne helt overvejende inkluderede immunkompetente patienter, men teoretisk set er de svært immunsupprimerede en af de patientgrupper, som kan drage størst fordel af antiviral behandling.

Grundet atypisk præsentation og øget risiko for hurtigt og fatalt forløb kan det være indiceret at starte behandling med remdesivir, når patienten testes positiv for SARS-CoV-2 og ikke afvente at de gængse kriterier om behov for ilttilskud og radiologisk påviste infiltrater er opfyldt. Da disse patienter også har vanskeligt ved at klare virus og kan have aktiv viral replikation i flere uger kan det også være indiceret at starte remdesivir mere end 12 dage efter symptomdebut. Hvis patienterne fortsat er febrile eller har respiratoriske symptomer efter 5 dages behandling, kan man overveje at forlænge til 10 dages behandling.

Hvis behandlingen er afsluttet efter 5 dage, og der er relaps eller progression af symptomer efter behandlingsophør, kan man overveje fornyet behandling med remdesivir.

Kontraindikationer

- Estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR) < 30 ml/minut eller dialyse/hæmofiltration
- Plasma alanin aminotransferase (ALAT) > 5 x øvre normal
- Overfølsomhed overfor remdesivir
- Multiorgansvigt
- Brug af > 1 pressorstof for septisk shock
- Graviditet og amning er relative kontraindikationer grundet sparsomme data¹⁶
- Se i øvrigt EMAs vejledning¹⁶

Dosering

Første døgn intravenøs Remdesivir 200 mg, og herefter 100 mg dagligt i yderligere 4 dage for hypoksisk COVID-19 pneumoni.

Behandlingsvarigheden kan forlænges fra 5 til 10 dage for patienter med betydelig immunsuppression (konferencebeslutning).

Remdesivir seponeres ved udskrivelse inden 5. dag.

Remdesivir pauseres ved eGFR < 30 ml/min, dialyse eller ALAT > x 5 øvre normalgrænse. Pauserede dage tæller som behandlingsdage hen mod 5 dages samlet behandling.

Remdesivir er underlagt skærpet informationspligt og skærpet indberetningspligt af alle formodede bivirkninger.

Interleukin-6 hæmmer

Nedenstående vejledning bygger på den nuværende evidens, og opdateres i takt med at der kommer data fra igangværende studier.

Randomiserede studier af Interleukin-6 (IL-6) antagonist Tocilizumab til behandling af COVID-19 har ikke vist helt entydige resultater. Nogle RCT'er, herunder COVACTA viste ingen forskel i mortalitet dag 28, men flere af studierne har vist gavnlig effekt i form af reduceret risiko for progression til behov for intensiv terapi eller død.¹⁷⁻²¹ De pragmatiske platformstudier: REMAP-CAP og RECOVERY inkluderede hhv. patienter der nyligt havde udviklet behov for intensiv terapi, og patienter med hyperinflammation og klinisk forværring trods behandling med steroid.^{22,23} Foreløbige resultater fra disse ikke-blindede randomiserede studier har vist lavere mortalitet ved behandling med IL-6 antagonist (REMAP-CAP, mortalitet under indlæggelse: 27,3% vs. 35,8%; RECOVERY, 28-dages mortalitet: 29% vs. 33%). Der er endnu ikke offentliggjort data for opfølgning senere end dag 28, hvorfor langtidseffekter af behandlingen til patienter med COVID-19 ikke er kendt. I RECOVERY studiet opfyldte >80% af de patienter som indgik i platformstudiet ikke kriterierne for randomisering til +/- Tocilizumab, og 17% af patienterne randomiseret til Tocilizumab modtog ikke interventionen, hvorfor selektionen af patienter i studiet ikke er helt velbeskrevet. Der er endnu ikke opfølgingsdata for 21% af de patienter, der indgik i studiet.

Kriterier for behandling

Behandling med Tocilizumab kan overvejes til COVID-19 patienter, der opfylder alle nedenstående kriterier:

- Bekræftet SARS-CoV-2 infektion ved *reverse transcription-polymerase chain reaction* (RT-PCR) undersøgelse af luftvejsprøve; **og**
- Alder \geq 18 år; **og**
- Immunkompetent; **og**
- I behandling med steroid for COVID-19; **og**
- Behov for ilttilskud \geq 10 l/min for at opretholde SAT \geq 92%; **og**
- CRP > 75 mg/L; **og**
- Klinisk forværring trods 2 døgns steroid *eller* hastig stigning i iltkrav drevet af COVID-19 (lungeemboli, eksacerbation af kronisk lungesygdom og co-infektion udelukket eller meget usandsynligt); *eller*
- Start på intensiv terapi (defineret som vasopressor, mekanisk ventilation eller highflow >FiO₂ 40% og flow >30 l/min) <1 døgn efter indlæggelse på hospital.

Patienter som behandles med intensiv terapi skal opstarte Tocilizumab senest 1 døgn efter start på intensiv terapi.

Kontraindikationer

Relative kontraindikationer: Immundefekt, co-infektion, divertikulose, leversygdom eller ALAT/ASAT >1,5 x øvre normalgrænse.

Absolutte kontraindikationer: Graviditet, amning, divertikulitis, ALAT/ASAT >5 x øvre normalgrænse, trombocytal < 50 x 10⁹/l eller neutrofilital < 2 x 10⁹/l

Dosering

8 mg/kg legemsvægt i.v. (max. 800 mg) som engangsordination.

Tocilizumab maskerer super-infektioner (manglende feber, manglende CRP-stigning). For patienter behandlet med Tocilizumab bør man overveje

- Hyppig screening/have lav tærskel for mikrobiologisk diagnostik
- Brug af procalcitonin i stedet for CRP
- Lav tærskel for bred antibiotisk behandling

Patienter behandlet med IL-6 antagonist bør tilbydes klinisk kontrol samt kontrol af hæmatologi og levertal 2 og 4 uger efter behandlingen.

Anden antiviral og antiinflammatorisk behandling

Der er ikke evidens til at anbefale anden antiviral behandling eller antiinflammatorisk behandling.

- Hydroxyklorokin (+/- Azithromycin) og Lopinavir/Ritonavir frarådes som behandling mod COVID-19.^{12,24-28}
- Oseltamivir gives ved mistanke om influenza.
- Baricitinib kan reducere tid til klinisk bedring med 1 dag hos patienter i remdesivirbehandling²⁹, men da remdesivirbehandlede patienter også vil modtage anden immundæmpende behandling med påvist effekt på dødelighed (dexamethason) er der endnu ikke tilstrækkelig evidens til at anbefale Baricitinib.
- Interleukin-1 hæmmer, Anakinra, anvendes kun under protokollerede forhold.
- Human granulocyt-kolonistimulerende faktor har hidtil ikke vist sig effektivt, og anvendes kun under protokollerede forhold.³⁰

Rekonvalescent plasma

Ved meget tidlig behandling kan rekonvalescent plasma reducere risikoen for alvorlig COVID-pneumoni,³¹ men der er ingen sikker effekt ved senere start af behandling blandt indlagte patienter med COVID-19.³²⁻³⁴ Bør primært anvendes under protokollerede forhold. Rekonvalescent plasma kan overvejes i særlige situationer hos patienter med svær immundefekt (konferencebeslutning), og kan have en plads ved hospitalsudbrud med kendt smittetidspunkt blandt patienter med risikofaktorer for alvorligt COVID-19 forløb.

Afisolation og anmeldelse

Angående håndtering på sygehus og isolation henvises til:

- 1) Sundhedsstyrelsens "Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet" samt SSI's infektionshygiejniske retningslinjer: <https://hygiejne.ssi.dk/retningslinjer/infektionshygiejniske-retningslinjer-for-covid-19>
- 2) [Algoritme for ophør af isolation af voksne patienter med COVID-19](#) (Rigshospitalet)

Det laboratorium, der konstaterer SARS-CoV-2 i prøvemateriale fra patienter, skal anmelde resultatet af prøven til Statens Serum Institut, se <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2020/198>.

Interessekonflikter

Ingen.

Referencer

1. Sundhedsstyrelsen. Retningslinjer for håndtering af COVID-19 i sundhedsvæsenet. Accessed July 6, 2020. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Retningslinjer-for-haandtering-af-COVID-19>
2. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika ved nedre luftvejsinfektioner i almen praksis og på hospital. Published online 2016. <https://rads.dk/behandlingsvejledninger/infektioner>
3. World Health Organization (WHO). *Clinical Management of COVID-19. Interim Guidance. 27 May 2020.* <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
4. Langford BJ, So M, Raybardhan S, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;0(0). doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016
5. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. Cunningham AC, ed. *PLOS Med.* 2020;17(9):e1003308. doi:10.1371/journal.pmed.1003308
6. Fosbøl EL, Butt JH, Østergaard L, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality. *JAMA.* 2020;324(2):168. doi:10.1001/jama.2020.11301
7. World Health Organization (WHO). *Corticosteroids for COVID-19. Living Guidance. 2 September 2020.* <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* Published online July 17, 2020:NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
9. Specialist Pharmacy Service - NHS. Dexamethasone and COVID-19. Published 2020. Accessed September 21, 2020. <https://www.sps.nhs.uk/articles/dexamethasone-and-covid-19/>
10. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for Dexavit. Published 2020. Accessed September 21, 2020. http://spcweb.dkma.dk/SPCREPL/Human/D/Dexavit_injektions--infusionsvæske_opløsning_4_mg-ml.docx
11. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* Published online May 22, 2020:NEJMoa2007764. doi:10.1056/NEJMoa2007764
12. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* Published online December 2, 2020:NEJMoa2023184. doi:10.1056/NEJMoa2023184
13. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19. Living guideline. 20 November 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/therapeutics-and-covid-19-living-guideline>
14. Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, et al. Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* Published online May 27, 2020:NEJMoa2015301. doi:10.1056/NEJMoa2015301
15. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, et al. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19. *JAMA.* 2020;324(11):1048. doi:10.1001/jama.2020.16349
16. European Medicines Agency. Veklury. Published 2020. Accessed September 21, 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury>
17. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-2344. doi:10.1056/nejmoa2028836

18. Salvarani C, Dolci G, Massari M, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24. doi:10.1001/jamainternmed.2020.6615
19. Veiga VC, Prats JAGG, 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.* Published online January 20, 2021:n84. doi:10.1136/bmj.n84
20. Salama C, Han J, Yau L, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* Published online December 17, 2020:NEJMoa2030340. doi:10.1056/NEJMoa2030340
21. Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* Published online February 25, 2021:NEJMoa2028700. doi:10.1056/NEJMoa2028700
22. Gordon AC, Mouncey PR, Al-beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* Published online February 25, 2021:NEJMoa2100433. doi:10.1056/NEJMoa2100433
23. Horby PW, Campbell M, Staplin N, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* Published online 2021. doi:https://doi.org/10.1101/2021.02.11.21249258
24. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* Published online July 23, 2020:NEJMoa2019014. doi:10.1056/NEJMoa2019014
25. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849. doi:10.1136/bmj.m1849
26. Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, 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 (COALITION II): a randomised clinical trial. *Lancet.* Published online September 2020. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6
27. Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *medRxiv.* Published online 2020:2020.07.15.20151852. doi:10.1101/2020.07.15.20151852
28. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-1799. doi:10.1056/NEJMoa2001282
29. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* Published online December 11, 2020:NEJMoa2031994. doi:10.1056/NEJMoa2031994
30. Cheng L, Guan W, Duan C, et al. Effect of Recombinant Human Granulocyte Colony–Stimulating Factor for Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Lymphopenia. *JAMA Intern Med.* Published online September 10, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.5503
31. 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.* Published online January 6, 2021:NEJMoa2033700. doi:10.1056/NEJMoa2033700
32. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India : open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ.* 2020;371(m4072). doi:10.1136/bmj.m4072
33. KI C, Sj V, Piechotta V, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review (Review). *Cochrane Syst Rev.* 2020;12 October. doi:10.1002/14651858.CD013600.pub3.www.cochranelibrary.com

34. 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. *JAMA*. 2020;324(5):460. doi:10.1001/jama.2020.10044