

ZDRAVLJENJE KORONAVIRUSNE BOLEZNI 19 Z ZDRAVILI

OVERVIEW OF COVID-19 THERAPEUTICS

AVTORICA / AUTHOR:

asist. Tina Morgan, mag. farm., spec.

Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.morgan@klinika-golnik.si

ALI STE VEDELI?

- Pri zdravljenju covid-19 ne moremo govoriti o zdravilih nasploh, ampak ločimo protivirusna in protivnetna zdravila.
- Uspešnejši smo pri zdravljenju blage kot pri zdravljenju napredovale bolezni, ne znamo pa zanesljivo napovedati, kdo bo zbolel s težko obliko.
- Korist zdravil ocenjujemo na podlagi ustrezno velikih (navadno vsaj nekaj 100 pacientov), kontroliranih in randomiziranih kliničnih raziskav.
- Cepljenje učinkovito prepreči hospitalizacije in kritično bolezen, tudi če slabo preprečuje okužbe.

1 PANDEMIJA, NESLUTEN ZNANSTVENI RAZVOJ IN STRANPOTI

V času pandemije koronavirusne bolezni 19 (covid-19) smo bili priča družbenim pojavom neslutnih razsežnosti, ki segajo še dlje od pomena biomedicinskih odkritij. Kljub

POVZETEK

Za razumevanje vloge zdravil za zdravljenje koronavirusne bolezni 19 je pomembno poznati patofiziološko osnovo delitve na zgodnjo fazo bolezni, ko zamejujemo širjenje virusne okužbe, in pozno fazo, ko ugodne izide dosežemo z blaženjem vnetja. Najuspešnejše protivirusne učinkovine so peroralni nirmatrelvir z ritonavirjem ter remdesivir in monoklonska protitelesa proti SARS-CoV-2 za parenteralno uporabo, peroralni molnupiravir pa je manj učinkovit. Najširše preskušeni protivnetni učinkovini sta deksametazon in zaviralec IL-6 tocilizumab. Druge protivnetne učinkovine, baricitinib oz. tofacitinib in anakinra, izkazujejo zelo dobre klinične izide, vendar dokazane le v eni raziskavi. Mutacija virusa v obliko, ki redko povzroča nebrzdano vnetje, pomeni, da verjetno ne bomo dočakali novih uporabnih izidov velikih raziskav na tem področju.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, protivirusna zdravila, protivnetna zdravila

ABSTRACT

The underlying pathophysiologic evolution of the disease from the predominantly viral infection-driven phase to the late, immune-mediated phase is important in the assessment of the role of medications against COVID-19. The best results can be expected from the orally used nirmatrelvir coformulated with ritonavir, the intravenously used remdesivir and the anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies. The oral antiviral molnupiravir is less effective. When treating the fully developed disease, the most widely tested medications are dexamethasone and tocilizumab. Other anti-inflammatory treatments, baricitinib, tofacitinib or anakinra, have been shown to express very good clinical endpoints, which were however proven in a single clinical trial. The virus mutating to a variant less likely to cause typical presentation with severe immunological derangements probably will prevent us from gaining further knowledge in this area of therapeutics.

KEY WORDS:

covid-19, antiviral medications, anti-inflammatory medications



rušilni moči pretresa svetovnih razsežnosti je bilo za strokovnjake vznemirljivo opazovati in implementirati rezultate znanstvenega napredka. Pozitivno so izstopali npr. hitro sekveniranje virusnega dednega zapisa in razvoj nove tehnologije cepiv do klinično uporabnega zdravila v manj kot letu dni (cepiva na podlagi tehnologije mRNA) (1).

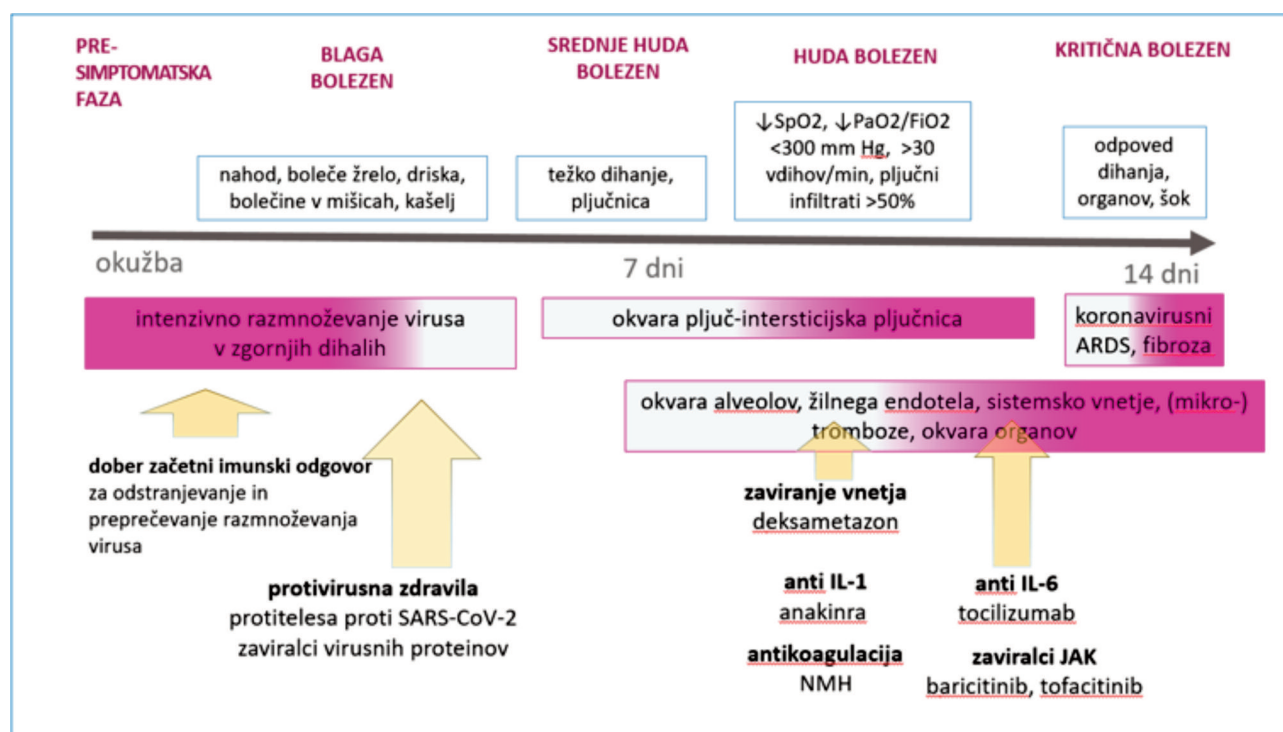
Razvoj zdravil za zdravljenje same bolezni ni bil tako bliskovit, zgodilo se je tudi precej stranpoti, predvsem na področju prenamembe obstoječih zdravil (2). Med svetlimi, morda prereditimi zgledi so velike večcentrične, prilagodljive platforme za klinično preskušanje, npr. Solidarity, Recovery in REMAP-CAP, ki so ponudile največ klinično uporabnih rezultatov glede vloge zdravil pri zdravljenju bolezni. Na drugem polu pa je manj navdušujoče objavljane ogromnega števila nekakovostnih raziskav, tudi na strežnikih pred objavo v revijah, npr. MedRxiv (3).

V prispevku se bomo omejili na učinkovine, ki smo jih v Sloveniji uporabljali, ter na tiste, za katere se je v (vsaj na videz) ustrezno opisanih in dovolj velikih randomiziranih kliničnih raziskavah izkazalo, da pri zdravljenju izkazujejo ko-

rist. Ob tem je potrebno vedeti, da so za zdravljenje covid-19 preskušali še ogromno drugih zdravil z drugačnimi mehanizmi delovanja, vendar do tega trenutka ni dokazov, ki bi podpirali njihovo široko uporabo. Izbrane klinične raziskave za zdravila, ki jih trenutno priporočajo v uporabo ugledne smernice (npr. smernice NIH iz ZDA in NICE iz Združenega kraljestva), so zbrane v preglednicah 1 in 2. Zaradi obsežne materije v prispevku ne obravnavamo zdravljenja z antikoagulanti.

2 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI – DVE VELIKI SKUPINI

Za razumevanje vloge zdravljenja z zdravili je potrebno razumeti dvofazen potek covid-19. Tovrsten potek je bil znan že zgodaj v poteku pandemije, rezultati kliničnih preskušanj različnih terapevtskih opcij pa so ga nedvomno



ARDS – acute respiratory distress syndrome, NMH – nizkomolekulski heparin, SpO2 – saturacija krvi s kisikom, PaO2/FiO2 – razmerje med parcialnim tlakom kisika in deležem vdihanega kisika – kazalec stanja oksigenacije pri kritično bolnem pacientu, JAK – Janusova kinaza

Slika 1: Shematski prikaz poteka bolezni, mehanizmov in prijema zdravil (4, 5).

Figure 1: Schematic representation of disease evolution and mechanisms of actions of medications (4, 5).

potrdili kot klinično uporabno razlago. Poenostavljeno, gre za delitev na zgodnjo, virusno fazo bolezni, ko je poglavitni patofiziološki mehanizem vstop virusa v epitelne celice in njegovo razmnoževanje v dihalih, in pozno, vnetno fazo bolezni (4).

Za patofiziologijo je morda pomemben tudi vstop virusa SARS-CoV-2 v endotel žilja oz. komunikacija med okuženim epitelom in endotelnimi celicami v pljučih in tudi drugih organih. Končno, pretirano in neobvladljivo vnetje, ki povzroča tudi (mikro-)tromboze, je poglavitni patofiziološki mehanizem poznih pojavov – odpovedi dihanja, cirkulacije in odpovedi organov. Ali k temu pomembno prispeva tudi okužba organov z virusom, ni še povsem razjasnjeno (5). Shematsko in zelo poenostavljeno patofiziologijo in dogajanje v različnih fazah covid-19 prikazuje slika 1. Opozoriti moramo, da sosledje patofizioloških pojavov morda ni linearno, kot je poenostavljeno prikazano, ampak se pojavi prepletajo.

3 PROTIVIRUSNA ZDRAVILA IZ ZGODNJEGA OBDOBJA PANDEMIJE (PRVA POLOVICA LETA 2020)

V najzgodnejšem obdobju so priporočila strokovnjakov za zdravljenje z zdravili vključevala obstoječe učinkovine, za katere so na podlagi farmakoloških raziskav in izkušenj pri zdravljenju predhodnih oblik endemij s koronavirusi SARS (*severe acute respiratory distress syndrome*) in MERS (*Middle East respiratory syndrome*) menili, da bi utegnili koristiti (6).

To so bili **lopinavir z ritonavirjem** (Kaletra®), ki ga sicer uporabljamo za zdravljenje okužbe s HIV, **hidroksiklorokin** (oz. klorokin), ki je imunosupresiv za zdravljenje sistemskega lupusa eritematozusa bodisi z ali brez **azitromicina**, **favipiravir** (razvit za zdravljenje gripe) in **remdesivir** (doslej še ni bil koristen pri zdravljenju drugih bolezni).

O teh učinkovinah smo v tej reviji že pisali septembra 2020, ko je že bilo znano, da uporaba prvih treh za zdravljenje covid-19 zanesljivo ali vsaj zelo verjetno ne koristi (6).

Rezultati preskušanja teh učinkovin potrjujejo znanje virologov, ki vedo povedati, da moderno zdravljenje s protivirusnimi učinkovinami vselej temelji na znani tarči za delovanje protivirusnega zdravila. S preskušanjem se je namreč izkazalo, da so bila tudi pri zdravljenju covid-19 klinično učinkovita zdravila z vnaprej znanim prijemališčem in mehanizmom delovanja (npr. novorazvita protivirusna zdravila),

tista, kjer je uporaba temeljila na neznanih mehanizmih, pa ne (npr. hidroksiklorokin) (2).

Za povsem neučinkovite so se izkazali lopinavir z ritonavirjem (7, 8) ter hidroksiklorokin (9). Uporabo slednjega zaznamuje tudi hitra razširitev v različne mednarodne smerice in uporaba širom po svetu na podlagi predhodne objave (na strežniku MedRxiv) nekaj majhnih, ne vselej randomiziranih raziskav, nekaterih tudi dvomljive kakovosti, npr. Gautretova (10). Hkrati s politično podporo učinkovini (v javnosti jo je jasno izrazil nekdanji predsednik ZDA (11)) in odločitvami ameriške FDA o »nujni odobritvi uporabe« (*emergency use authorization*), ki ga je kasneje preklicala, je nastala učbeniška zgodba o tem, kako ne postopati na področju implementacije novih terapij (12).

Na spletni strani smernic za zdravljenje covid-19 ameriškega NIH (*National Institute of Health*) se zainteresirani bralec lahko natančneje informira o razlagi, zakaj z veliko verjetnostjo lahko trdimo, da ta zdravila ne delujejo. Razlaga vključuje tako rezultate farmakoloških kot kliničnih raziskav (8).

Favipiravir se ravno tako ni izkazal za učinkovitega (13). **Remdesivir** so prvotno razvili za zdravljenje ebola. *In vitro* dobro zavira SARS-CoV-2 (14). Skromen učinek ali celo odsotnost kliničnega učinka iz večjih, kakovostnih, kontroliranih preskušanj (15–17) lahko razložimo z dejstvom, da so v zgodnejših fazah epidemije učinkovino uporabljali predvsem pri hospitaliziranih bolnikih, celo pri kritično bolnih, torej pozno v poteku bolezni. Bistveno boljši učinek, ki se izkaže ob uporabi pri blagi bolezni (16), je posledica patofiziološkega poteka bolezni. V prvi, zgodnji fazi, ko se virus intenzivno razmnožuje in se širi v nove in nove celice, pričakujemo največjo učinkovitost protivirusnega zdravila (17). Pomemben zadržek za široko uporabo pri blagi bolezni je potreba po tridnevni intravenski aplikaciji.

4 PROTIVIRUSNA ZDRAVILA, RAZVITA POSEBEJ ZA ZDRAVLJENJE COVIDA-19

4.1 MOLNUPIRAVIR

Učinkovina molnupiravir je nukleozidni analog, ki pri pomnoževanju virusa povzroča tako hude mutacije, da se razmnoževanje virusa ustavi. Izidi do zdaj edine klinične raziskave so v prvih delnih analizah obetali dober učinek, v končni analizi pa je sledilo razočaranje, saj uporaba zdravila v začetni fazi bolezni le za 30 % zmanjša tveganje za hospitalizacijo ali smrt (18). To je precej slabše od drugih



zdravil za uporabo v prvi fazi bolezni, če pa upoštevamo še potencialna tveganja (teratogenost, mutagenost, potencialno izzivanje novih mutacij virusa SARS-CoV-2), je uporaba zdravila redko upravičena.

4.2 NIRMATRELVIR Z RITONAVIRJEM

Nirmatrelvir zavira virusno glavno proteazo M^{PRO} in s tem zaustavi delitev virusa v celici. Ritonavir je t. i. farmakokinetični ojačevalec – učinkovina, ki zaradi zaviranja citokroma CYP 3A4 poveča koncentracijo nirmatrelvirja v serumu. Zdravilo s kombinacijo učinkovin Paxlovid® se je zelo dobro izkazalo v zaenkrat edini večji klinični raziskavi (19), vendar ga v času nastanka tega članka v Sloveniji še ni na voljo.

5 PROTITELESA PROTI SARS-COV-2

Gre za človeške ali rekombinantne imunoglobuline G, ki se vežejo na različna mesta proteina bodice virusa, s tem pa preprečujejo pritrjevanje virusa na celični receptor, beljakovino ACE2 (angiotenzinska konvertaza 2), in zlitje virusa s celico. Poimenujemo jih tudi »nevtralizirajoča« protitelesa, ker onesposobijo virus za okužbo celice. Protitelesa proti SARS-CoV-2 imajo lahko tudi druge efektorske funkcije, vendar ni znano, kako te prispevajo h kliničnemu učinku (20). V članku se omejujemo zgolj na tista, ki smo jih do marca 2022 uporabljali v Sloveniji: kasirivimab z imdevimabom, regdanvimab in sotrovimab.

Zdravila s tovrstnimi učinkovinami so ob zgodnjem dajanju izjemno učinkovita pri preprečevanju napredovanja bolezni, učinkovita pa so tudi pri preprečevanju zbolevanja tistih, ki so bili v tesnem stiku z obolelimi (21).

Protitelesa je možno uporabljati tudi pri že razviti srednje hudi ali hudi bolezni pri pacientih, ki ob bolezni niso razvili lastnih protiteles (so seronegativni), vendar je dokazov, ki bi podpirali takšno uporabo, manj. V raziskavi *Recovery* so pokazali relativno izboljšanje preživetja za 20 % pri bolnikih, ki so jih ob že razviti bolezni zdravili s kombinacijo kasirivimaba in imdevimaba. To pa je veljalo le za skupino bolnikov brez lastnih protiteles. Večina vključenih pacientov (90 %) je ob vključitvi potrebovala vsaj zdravljenje z nizko-pretočnim kisikom ali višjo stopnjo obravnave (22).

V drugi, manjši raziskavi so uporabljali sotrovimab in še dve novejši učinkovini (amubarvimab in romulsevimab) in niso uspeli dokazati klinične koristi zdravljenja, vendar pri

vključenih niso merili koncentracije lastnih protiteles, zato je ne moremo primerjati z raziskavo *Recovery* (23). Skladno z rezultati slednje učinka pri seropozitivnih niti ne pričakujemo. Vprašanje klinične koristi uporabe nevtralizirajočih protiteles pri seronegativnih pacientih z napredovalo boleznijo torej deloma še ostaja odprto, zaradi epidemične situacije pa je tovrstna uporaba v nekaterih smernicah priporočena, saj je tveganje za neželene učinke majhno, potencialna korist pa velika, še posebej, ker nimamo druge terapije, ki bi bistveno izboljšala izide zdravljenja ob razviti hudi bolezni. Bralcu priporočamo v branje britanske ali ameriške smernice (21, 24).

Pomembna prednost te terapije je izjemna varnost. Najresnejši zaplet je možnost anafilaktične ali infuzijske reakcije, tveganje za tovrstne neželene učinke pa je manj kot 2 %. Slabost je potreba po parenteralnem dajanju – vse v Sloveniji dostopne farmacevtske oblike zahtevajo intravensko dajanje (v tujini so preskušali tudi subkutane formulacije), kar zahteva večji vložek v zdravstvenem sistemu, po drugi strani pa gre za enkratno infuzijo, ki traja uro ali dve, kar je manj logistično zahtevno. Pomembni slabosti sta tudi omejena dostopnost in visoka cena (nekaj tisoč evrov za en odmerek), kar pomeni, da so ta zdravila po svetu, tudi v zahodnih državah, dostopna manjšemu delu bolnikov s covidom-19. Ta zdravila je torej smiselno uporabljati pri najbolj imunsko oslabelih pacientih, zagotovo pri ljudeh, ki se zdravijo z imunosupresivi, mielosupresivnimi citotoksičnimi onkološkimi shemami in glukokortikoidi v kroničnem zdravljenju. V primeru zadostne dostopnosti pa zdravila uporabljamo tudi pri ljudeh z drugimi dejavniki tveganja za težek potek – starost, srčno-žilne bolezni, sladkorna bolezen, debelost, kronične pljučne bolezni.

Z mutacijami virusa SARS-CoV-2 v predelu proteina bodice lahko te učinkovine izgubijo učinkovitost. Za različico virusa delta so bila prvotno razvita protitelesa večinoma še učinkovita. Za zdravljenje bolezni, povzročene z različico omikron, pa sta zaenkrat uporabni le dve učinkovini: sotrovimab in kombinacija tiksagevimaba s cilgavimabom. Slednja v marcu 2022 v Sloveniji prihajata na trg v zdravilu Evusheld®.

Kaj pričakujemo od protivirusnih zdravil oziroma zdravil, ki bi zamejevala širjenje okužbe celic? Kateri izide bomo iskali v raziskavah, ki pričajo o učinkovitosti protivirusnega zdravila?

To so lahko zdravila, ki bodisi preprečujejo vstop virusa v človeško celico ali pa njegovo razmnoževanje v njej. Najbolj učinkovita so v prvi fazi bolezni, tem bolj, čim prej jih uporabimo.

Pričakujemo, da učinkovita zdravila:

- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do težke oblike (npr. hospitalizacije), tudi pri najbolj ogroženih (npr. ljudeh z močno oslabilim delovanjem imunskega sistema),
- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do kritične oblike (npr. mehanskega predihavanja ali odpovedi cirkulacije ali organov),
- zmanjšajo tveganje za smrt pri okuženih,
- morda zmanjšajo tveganje za okužbo pri izpostavljenih.

6 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI V VNETNI FAZI BOLEZNI

Zaradi nepopolnega učinka cepiv in zdravil v zgodnji fazi bolezni, najbolj pa zaradi zbolevanja necepljenih, še vedno potrebujemo zdravila za zdravljenje že razvite hude oblike covid-19.

6.1 DEKSAMETAZON

Najzgodnejše dokaze o koristih zdravljenja s protivnetnimi zdravili smo dobili z rezultati raziskave Recovery. Zdravljenje s 6 mg deksametazona na dan pri ljudeh, ki so potrebovali vsaj zdravljenje s kisikom (ali višjo stopnjo obravnave), se je izkazalo za koristno pri preprečevanju smrti – z relativnim zmanjšanjem za približno 15 % (25).

Učinek zdravljenja z deksametazonom podpira osnovno paradigmo delitve covid-19 na zgodnjo, virusno fazo, in pozno, vnetno fazo, saj se je v raziskavi Recovery izkazalo, da je bilo zdravljenje pri ljudeh, ki niso potrebovali kisika, škodljivo (preglednica 1).

Dokazov o koristih drugih glukokortikoidov (npr. hidrokortizona ali metilprednizolona) v ekvivalentnih (glede na jakost na glukokortikoidnem receptorju) odmerkih v resnici ni.

Kaj pričakujemo od protivnetnih zdravil? Katere izide bomo iskali v raziskavah, ki pričajo o učinkovitosti protivnetnega zdravila?

To so zdravila, ki bodo koristna v drugi, vnetni fazi bolezni in potencialno škodljiva zgodaj v poteku okužbe. Vseeno lahko pričakujemo različne učinke pri skupinah z različno stopnjo razvitosti bolezni, npr. pri bolnikih, ki se zdravijo z nizkopretočnim kisikom, ali pri tistih, ki so že mehansko predihavani. Stopnje intervencije glede na

težo bolezni so: hospitalizirani brez kisika, zdravljeni z nizkopretočnim kisikom, zdravljeni z visokopretočnim kisikom (HFOT, *high-flow oxygen therapy*) ali neinvazivno ventilacijo, mehansko predihavanje ali podpora drugim organom (npr. zdravljenje z vazopresorjem), zdravljenje z zunajtelesno oksigenacijo (ECMO).

Pričakujemo, da učinkovita zdravila:

- zmanjšajo tveganje za napredovanje bolezni do hujše stopnje (npr. podaljšajo čas do mehanske ventilacije ali podpore organov),
- zmanjšajo število dni v enoti intenzivne nege,
- zmanjšajo tveganje za smrt – dobro je, da izidi vključujejo tudi smrt do npr. 90 dni po vključitvi v raziskavo, saj tako zajamemo tudi potencialno povečanje tveganja za pozne sekundarne okužbe.

V prej omenjeni veliki raziskavi Recovery so proučevali zgolj deksametazon, v tistih, v katerih so proučevali metilprednizolon in hidrokortizon, se ugoden učinek ni pokazal. Zaradi razlik v zasnovi pa ne moremo zagotovo trditi, da gre za vpliv drugega zdravila, kot tudi tega ne moremo izključiti. Zato smernice večinoma priporočajo uporabo nadomestnih glukokortikoidov, če deksametazona ni na voljo (26).

Ne povsem dorečeno ostaja tudi, ali je smiselno bolnike s slabim odgovorom na začetno protivnetno zdravljenje zdraviti z večjimi odmerki glukokortikoidov. To vprašanje obravnava veliko majhnih opazovalnih raziskav dvomljive vrednosti, na rezultate katerih se ne moremo zanesiti (27). Za tovrstne odgovore namreč potrebujemo rezultate velike intervencijske klinične raziskave, ki bi primerjala oba pristopa. Le ena takšna raziskava je objavljena, rezultati pa niso obetavni (28). Pri približno 1000 vključenih pacientih se je pokazal trend izboljšanja preživetja (preglednica 2) pri uporabi večjega (12 mg) odmerka deksametazona v primerjavi z manjšim (6 mg) pri zelo bolnih, statistično nedvoumno pa izboljšanja niso mogli dokazati. Pomemben je sicer izid, ki nakazuje, da zdravljenje z večjim odmerkom glukokortikoida, ki je vendarle kratko (10 dni), ne poveča tveganja za sekundarne okužbe. Korist zdravljenja z večjimi odmerki glukokortikoidov še naprej proučujejo (29).

6.2 TOCILIZUMAB OZ. ZAVIRALCI INTERLEVKINA 6

Vnetje pri covidu-19 so že zgodaj primerjali s citokinsko nevihto, zato je bil tocilizumab ena od prvih učinkovin, ki so jih preskušali.

Preglednica 1: Protivirusna zdravila za zdravljenje koronavirusne bolezni 19 – pregled izbranih raziskav za zdravila, ki jih zajemajo smernice zahodnega sveta.

Table 1: Antivirals for the treatment of COVID-19 – a review of selected studies.

Učinkovina, zdravilo, status registracije za covid-19	Način delovanja	Uporaba/ odmerjanje	Klinične raziskave, vključeni bolniki in izbrani izidi	Opombe/ neželeni učinki	Učinkovitost pri različici omikron BA.1
<p>Remdesivir</p> <p>Veklury® – v EU registrirano zdravilo</p>	nukleozidni analog, zaviralec virusne RNA polimeraze	200 mg i. v. 1. dan, nato 100 mg enkrat dnevno do skupno 5 ali 10 dni zdravljenja	<p>Multinacionalna, dvojno slepa, kontrolirana in randomizirana klinična raziskava ACTT-1 (40)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. placebo (n = 541/n = 521) pri hospitaliziranih bolnikih - izboljššan čas do okrevanja s 15 na 10 dni (RR 1,29, 95% IZ 1,12–1,19, p< 0,001). Ni razlik v preživetju. Ni učinka ob pričetku uporabe pri zelo napredovali bolezni. <p>Multinacionalna (Evropa), odprta, kontrolirana, adaptivna randomizirana klinična raziskava DisCoVeRy (15)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. običajna obravnava (n = 429/n = 428) - hospitalizirani bolniki s srednje hudo do hudo boleznijo - brez razlik v kliničnem stanju na dan 15: OR 0,98; 95% IZ 0,77–1,25, p=0,85. Ni razlik v smrtnosti (8% vs. 9%). <p>Multinacionalna (svet), odprta, kontrolirana, adaptivna randomizirana klinična raziskava Solidarity (41)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. običajna obravnava (n = 2743/n = 2708) - hospitalizirani bolniki različnih stopenj obolevnosti - ni razlik v smrtnosti v času trajanja hospitalizacije: 11,0% vs. 11,8% (RR=0,95, 95% IZ, 0,81–1,11). Ni razlik v deležu bolnikov, ki so potrebovali mehansko predihavanje. 	V vseh kliničnih raziskavah so ugotovili, da neželeni učinki pri uporabi remdesivirja niso pogostejši kot v kontrolnih rokah.	da – farmakološke raziskave
<p>Remdesivir</p> <p>Ta indikacija (zgodnje zdravljenje) še ni registrirana</p>		200 mg i. v. 1. dan, nato še 100 mg enkrat/dan do skupno 3 dni zdravljenja- pri bolnikih z blago boleznijo	<p>Dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava Pinetree (16)</p> <ul style="list-style-type: none"> - remdesivir vs. placebo (n = 279 vs. n = 283) - nehospitalizirani bolniki z večjim tveganjem za progres bolezni - hospitalizacija zaradi covid-19 ali smrt 0,7 % vs. 5,3 %. HR= 0,13; 95 % IZ 0,03–0,59; P = 0,008) 		

Molnupiravir Lagevrio® – pri EMI podana vloga za registracijo	ribonukleozidni analog, pri pomnoževanju virusa povzroča mutacije	200 mg tablete/ 4 tablete/ 12 ur 5 dni. Uporabiti v prvih 5 dneh od pojava simptomov.	Dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava MOVE-OUT (18): - molnupiravir vs. placebo (n = 716 / N = 717) - nehospitalizirani bolniki z večjim tveganjem za progres bolezni (vključeni do najkasneje 5 dni od pojava simptomov) - hospitalizacija ali smrt na dan 29: 6,8 % vs. 9,7 % (RR=0,70, -3,0 % absol. tveganje - prilagojeno; 95 % IZ -5,9 % do -0,1 %; P = 0,0218)	Ni končnega dokaza o odsotnosti mutagenosti pri človeku. Teoretično je možen nastanek novih mutacij virusa SARS-CoV-2 – ne uporabljamo pri izrazito imunsko oslabljenih.	da – farmakološke raziskave
Nirmatrelvir z ritonavirjem Paxlovid® – v Sloveniji trenutno še ni dostopno, registrirano pri EMI	zaviralec glavne virusne proteaze z dodanim ritonavirjem, ki zavira presnovo nirmatrelvirja s CYP 3A4	300/100 mg tablete: 1 tabl/12 ur 5 dni. Uporabiti v prvih 5 dneh od pojava simptomov.	Multinacionalna, dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava EPIC-HR (19): - nirmatrelvir vs. placebo (N=1039/N=1046) - nehospitalizirani bolniki z vsaj 1 dejavnikom tveganja za progres bolezni - hospitalizacija zaradi covid-19 ali smrt: 0,77 % vs. 6,3 %, RR = 0,11, -5,6 % absol. zmanjšanje tveganja; 95 % IZ -7,2 % do -4,0 %; P < 0,001.	Veliko interakcij (ritonavir) s sočasno terapijo. Motnje okušanja so se pojavile pogosteje kot pri placebo (6,0 vs. 0,3 %)	da – farmakološke raziskave
Neutiralizirajoča protitelesa proti SARS-CoV-2*					
Kasirivimab z imdevimabom (REGEN-COV® – prvotno ime v ZDA. Ronapreve® – ime v EU) registrirano v EU	monoklonsko protitelo	600/600 mg i.v.**	Dvojno slepa, kontrolirana, adaptivna, randomizirana klinična raziskava (42): - kasirivimab/imdevimab 600/600 mg i. v. vs. placebo (n = 736 / n = 748)*** - nehospitalizirani bolniki z blago boleznijo z dejavniki tveganja za težek potek - hospitalizacija zaradi covid-19 ali smrt: 1,0 % vs. 3,2 % (RR= 0,29, p<0,001) Multinacionalna, dvojno slepa, kontrolirana, randomizirana klinična raziskava (43): - sotrovimab 500 mg i. v. vs. placebo (n = 528 / n = 529) - nehospitalizirani bolniki z blago boleznijo z dejavniki tveganja za težek potek - hospitalizacija ali smrt: 1 % vs. 6 % (prilagojeni RR = 0,21, 95 % IZ 9,0–50 %, p < 0,001)	Izkazala so se za zelo varna zdravila. Tveganje za infuzijske oz. anafilaktične reakcije je manjše od 2%.	ne
Regdanvimab Regkirona® – registrirano v EU	monoklonsko protitelo	40 mg/kg tel.mase i.v.	Odprta, kontrolirana, randomizirana raziskava Recovery (22) - kasirivimab/imdevimab 4000/4000 mg i.v. vs. placebo (n = 1633 / n = 1520)**** - hospitalizirani bolniki - smrt v 28 dneh: 24 % vs. 30 % (RR 0,79, 95 % IZ 0,69–0,91, p = 0,0009)		ne
Sotrovimab Xevudy® – registrirano v EU	humano monoklonsko protitelo	500 mg i.v.	- kasirivimab/imdevimab 4000/4000 mg i.v. vs. placebo (n = 1633 / n = 1520)**** - hospitalizirani bolniki - smrt v 28 dneh: 24 % vs. 30 % (RR 0,79, 95 % IZ 0,69–0,91, p = 0,0009)		da – farmakološke raziskave

Za boljšo predstavbo o kliničnih učinkih naštetih zdravil, bolj celovit in ažuren pregled si zainteresirani bralec lahko prebere v obsežnih smernicah, npr. ameriških smernicah Nacionalnega inštituta za zdravje NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) ali britanskih smernicah NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>).

* – Protitelesa oz. kombinacije, ki smo jih ali jih še uporabljajo v Sloveniji; ** – v nekaterih raziskavah so uporabljali večji odmerek; *** – proučevali so tudi odmerek 1200/1200 mg, rezultatov zaradi podobnosti z roko 600/600 mg ne prikazujemo posebej; **** – prikazani so samo rezultati za seronegativne paciente

Preglednica 2: Zdravila za zdravljenje covid-19 v vnetni fazi.

Table 2: Immunomodulators for the treatment of COVID-19.

Učinkovina, zdravilo, status registracije za covid-19	Način delovanja	Uporaba/ odmerjanje	Klinične raziskave, vključeni bolniki in izbrani izidi	Opombe/ neželeni učinki
Deksametazon registrirano pri EMI tudi za covid-19	širok spekter protivnetnih učinkov	6 mg per os ali i. v. za 10 dni ali do odpusta	Odprta, randomizirana, kontrolirana klinična raziskava Recovery (Združeno kraljestvo) (25): - deksametazon vs. običajna obravnava (n = 2104 vs. n = 4321) - hospitalizirani bolniki, različne stopnje obolezosti - rezultati za paciente, ki so ob randomizaciji potrebovali kisik: smrt v 28 dneh 23 % vs. 26 %. RR = 0,82, 95 % IZ 72–94 % - rezultati za paciente, ki so potrebovali mehansko predihavanje ali zunajtelesno oksigenacijo: smrt v 28 dneh; 29 % vs. 41 %. RR = 0,64, 95 % IZ 0,51–0,81 - rezultati za paciente, ki ob randomizaciji niso potrebovali kisika: smrt v 28 dneh; 18 % vs. 14 %. RR = 1,19, 95 % IZ 0,91–1,55	Povečano tveganje za sekundarne okužbe, predvsem po dolgotrajnem zdravljenju in ob kombinaciji z drugimi protivnetnimi zdravili. Ostali znani neželeni učinki sistemskih glukokortikoidov.
Tocilizumab RoActemra® – registrirano pri EMI	zaviranje učinka interleukina 6	8 mg/kg TT i. v. v enkratnem odmerku, dopuščen je dodatni odmerek pri pacientih, ki se slabo odzovejo	Odprta, randomizirana, kontrolirana klinična raziskava Recovery (Združeno kraljestvo) (31) - tocilizumab vs. običajna obravnava (n=2022 /n=2094) - hospitalizirani bolniki, huje bolni – 50% visokopretočni kisik ali več - rezultati: smrtnost na 28. dan od vključitve: 31% vs. 35%, RR 0,85; 95% IZ 0,76–0,94, p = 0,003 Odprta, adaptivna, randomirana klinična raziskava (platforma) REMAP-CAP (44) - tocilizumab ali sarilumab vs. običajna obravnava - še bolj bolni kot v raziskavi Recovery (67% visokopretočni kisik, 33% mehansko predihavanje) - rezultati: sestavljen izid (število dni do smrti ali podpore organov) – mediana 9 vs. 0, OR 1,46; 95% IZ 1,13–1,87	skrbi dolg razpolovni čas in tveganje za kasne sekundarne okužbe
Baricitinib Olumiant® – podana vloga za registracijo pri EMI	zaviralec JAK	4 mg 1x dnevno per os do največ 14 dni	Dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana klinična raziskava COV-BARRIER (33): - baricitinib vs. placebo (n = 764 / n = 761) - hospitalizirani s pljučnico (64% nizkopretočni kisik, 24% visokopretočni kisik ali neinvaz. ventilacija) - rezultati: primarni izid (napredovanje bolezni za vsaj 1 stopnjo ali smrt v 28 dneh): 27,8% vs. 30,5%, OR= 0,85 (95% IZ 0,67– 1,08, p=0,18) - smrt v 28 dneh: 8% (n=62) vs. 13% (n=100), HR= 0,57 (95% IZ 0,41–0,78; p=0,0018) - resni neželeni dogodki: 15% vs. 18%	

Anakinra Kineret® – registrirano pri EMI	zaviralec receptorja za interlevkin 1	100 mg s.c. / 12 ur 3 dni, nato 100 mg enkrat dnevno do 7–10 dni skupnega zdravljenja	Dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana klinična raziskava SAVE-MORE (37) - anakinra vs. placebo (n = 405 vs. n = 189) - hospitalizirani s pljučnico - rezultati: razmerje obetov za napredovanje bolezni na 11-točkovni lestvici WHO v primerjavi s placebom, OR = 0,36 (95% IZ 0,26–0,50) - smrtnost na dan 28: HR = 0,45 (0,21–0,98, p = 0,045)	
--	---------------------------------------	---	--	--

V preglednici je zbranih nekaj večjih, kakovostnih raziskav; za boljše predstavo o kliničnih učinkih naštetih zdravil, bolj celovit in ažuren pregled si zainteresirani bralec lahko prebere v obsežnih smernicah, npr. ameriških smernicah Nacionalnega inštituta za zdravje NIH (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>) ali britanskih smernicah NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/respiratory-conditions/covid19>).

Tocilizumab in sarilumab sta monoklonski protitelesi proti receptorju za IL-6. Interlevkin 6 je vnetni citokin, ki se izloča iz različnih tipov celic ob infekcijskem in neinfekcijskem vnetju. Pred koronavirusno epidemijo sta se učinkovini uporabljali za kronično zdravljenje revmatoidnega artritisa, tocilizumab v velikem odmerku intravensko pa tudi ob citokinski nevihti, neželenem učinku terapije CAR-T (zdravljenje z lastnimi modificiranimi limfociti T z izraženimi himernimi antigeni).

Sprva so bili dokazi o učinkih zaviranja interlevkina 6 mešani in skromni, sčasoma pa se je izkazalo, da se ugodni učinki pokažejo, če paciente sočasno zdravijo z glukokortikoidi. Tocilizumab je bil v raziskavah bolje proučen kot sarilumab, zato prvenstveno uporabljamo prvega, če je na voljo (30). Učinkovini uporabljamo, ko so pacienti huje bolni, npr. ko se začne hitro povečevati potreba po kisiku ali ko pacient potrebuje zdravljenje z visokopretočnim kisikom ali mehanskim predihavanjem, vendar kar se da zgodaj od kritičnega poslabšanja stanja. Zdravljenje za približno 15 % zmanjša tveganje za smrt (31).

6.3 ZAVIRALCI JANUSOVIH KINAZ

Zaviranje Janusovih kinaz (JAK) deluje nespecifično protivnetno s posrednim zmanjšanjem delovanja in sinteze protivnetnih citokinov. Zdravila s temi učinkovinami so sicer registrirana za zdravljenje revmatoidnega artritisa in drugih vnetnih bolezni. Najbolje je za zdravljenje covid-19 proučen baricitinib. Ameriške smernice NIH priporočajo njegovo uporabo, v EU je v postopku pridobivanja dovoljenja za promet (Olumiant®) (32). Različne učinkovine se sicer med seboj razlikujejo po učinku na različne podtipove JAK, zato niso nujno med seboj zamenljive. Baricitinib se je v raziskavi COV-BARRIER izkazal z izrednim zmanjšanjem smrtnosti za 48 % v podskupini pacientov, ki so ob randomizaciji prejeli visokopretočni kisik. Nekoliko slabša vtis dejstvo, da

pri neizbrani populaciji niso mogli dokazati zmanjšanja deleža pacientov, ki bi se jim bolezen klinično poslabšala. Morda temu botruje dejstvo, da je bila četrtnina bolnikov ob vključitvi v raziskavo že zdravljena z mehanskim predihavanjem (33). Bolj konsistentno so se ugodni učinki tofacitiniba izkazali v raziskavi STOP-COVID (34), v kateri so dokazali tako zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni kot zmanjšanje smrtnosti za 37 %, vendar gre za zelo majhno raziskavo (skupno 289 pacientov v obeh skupinah) z majhnim celokupnim številom dogodkov (smrti). Zaradi tega priporočilo o uporabi te učinkovine ni prodrlo v smernice. Zaradi relativno majhnega števila pacientov, vključenih v klinične raziskave z zaviralci JAK, profil neželenih učinkov teh učinkovin pri zdravljenju covid-19 ni dobro opredeljen. Iz rezultatov preskušanja kronične uporabe teh zdravil pri prvotno odobrenih indikacijah pa skrbi možnost povečanja tveganja za arterijske in venske tromboze in sekundarne bakterijske okužbe. Teh pomislekov zaenkrat rezultati preskušanja pri covidu-19 ne podpirajo.

6.4 ANAKINRA

Ob okvari pljučnega epitela pri covidu-19 se izloča interlevkin 1, ta pa spodbuja izločanje drugih citokinov v kaskadi vnetja. To je predpostavka, na kateri temelji zgodnje protivnetno zdravljenje z anakinro. Anakinra je monoklonsko protiteleso, ki zavira učinke interlevkina 1 na njegovem receptorju (35). Registrirana je za zdravljenje revmatoidnega artritisa in nekaterih drugih vnetnih bolezni, pa tudi za zdravljenje covid-19 (36).

Za zdravljenje covid-19 so proučevali tudi kanakinumab, vendar niso dokazali ugodnih učinkov (35). Anakinra v zdravlilu Kineret je v EU registrirana za zdravljenje covid-19 na podlagi ene same raziskave – SAVE MORE. V tej raziskavi so bolnike, hospitalizirane zaradi koronavirusne pljučnice, ki so bili primerni za protivnetno zdravljenje, izbirali



z meritvijo nekonvencionalnega serumskega kazalca vnetja suPAR (topni receptor za aktivator plazminogena). Zdravili so jih, če je bil suPAR ≥ 6 ng/mL. Bolniki, ki so prejeli anakinro, so imeli bistveno manjše tveganje za napredovanje bolezni, v sekundarnih izidih pa so ugotovili zmanjšanje smrtnosti za 55 % (37).

Ameriške in britanske smernice zaradi nedostopnosti meritve serumskega suPAR uporabe anakinre ne priporočajo. Bolniki so v omenjeni raziskavi anakinro prejeli bolj zgodaj v poteku bolezni kot zaviralce IL-6 ali zaviralce JAK zaradi domneve, da IL-1 sodeluje pri aktivaciji vnetne kaskade. Zelo dobre rezultate iz raziskave SAVE-MORE na samo 594 bolnikih je nemogoče primerjati z rezultati drugih do zdaj objavljenih raziskav, saj pri slednjih bolnikov niso izbirali na podlagi vnetnega kazalca suPAR, temveč so zdravili neizbrano populacijo. Poleg tega so v drugih raziskavah bolnike z zaviralci interleukina 1 zdravili pozno v poteku bolezni, kar je ravno tako lahko razlog za neuspeh.

Pri odločitvi o protivnetnem zdravljenju tehtamo med tveganjem za sekundarne okužbe in tveganjem za slab izid covid-19. Velikokrat pretehta slednje, saj bakterijske okužbe znamo dokaj uspešno zdraviti s protimikrobnimi zdravili, nebrzdano vnetje pa je usodno. V raziskavah se večinoma ni pokazalo, da bi bilo tveganje za zaplete ob zdravljenju v protivnetni skupini bistveno večje kot v primerjalnih skupinah, kar je zanimivo in nepričakovano. Vendarle je potrebno upoštevati, da so iz raziskav običajno izključeni pacienti s sicer že povečanim tveganjem za okužbe, ravno tako je trajanje protivnetnega zdravljenja omejeno, kar v praksi velikokrat ne drži. Predvsem ob uporabi glukokortikoidov opažamo podaljšanje zdravljenja, če se klinično stanje ne izboljša ali se izboljšuje počasi, zato je verjetnost za zaplete v raziskavah morda manjša kot ob vsakodnevnih uporabi.

Z vidika majhnega deleža cepljenih odraslih v naši državi je potrebno omeniti še dejstvo, da cepljenje kljub prevladi različice omikron še vedno dokaj uspešno preprečuje hospitalizacije (38) ne glede na slabše izide pri preprečevanju zbolevanja (39), s pojavom novih mutacij pa se lahko tudi to spremeni.

7 SKLEP

Zaključimo lahko z ugotovitvijo, da smo s trenutno dostopnimi zdravili bolj uspešni na področju preprečevanja

zbolevanja in zdravljenja zgodnje faze okužbe kot pri zdravljenju napredovale bolezni. S cepljenjem pa smo še vedno, kljub slabšemu preprečevanju zbolevanja, uspešni pri preprečevanju težke oblike bolezni. Še vedno tudi ne poznamo biološkega ali kliničnega označevalca, ki bi zanesljivo napovedal, kdo bo zbolel za težko obliko bolezni in kdo ne. Še bolj kot uporaba zdravil pa je epidemiološko situacijo izboljšala mutirana oblika virusa, ki z manjšo pogostostjo povzroča hudo bolezen kot prejšnja (38).

8 LITERATURA

1. CDC. COVID-19 Timeline [Internet]. CDC Museum. [cited 2022 Mar 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/museum/timeline/covid19.html#>
2. Martinez MA. What Should Be Learned From Repurposed Antivirals Against SARS-CoV-2? *Front Microbiol.* 2022;13(February):1–5.
3. Park JH, Mogg R, Smith GE, Nakimuli-Mpungu E, Jehan F, Rayner CR, et al. How COVID-19 has fundamentally changed clinical research in global health. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2021;9(5):e711–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30542-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30542-8)
4. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451–4.
5. van Vught LA, Bos LDJ. COVID-19 Pathophysiology: An Opportunity to Start Appreciating Time-Dependent Variation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(5):483–5.
6. Knez Kea, Tomšič Tanja, Morgan Tina, Locatelli Igor. Z dokazi podprto zdravljenje covid-19 z zdravili. *Farm Vestn.* 2020;71:121–32.
7. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 May;382(19):1787–99.
8. NIH. Lopinavir/Ritonavir and Other HIV Protease Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/antiviral-therapy/lopinavir-ritonavir-and-other-hiv-protease-inhibitors/>
9. The Recovery Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030–40.
10. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;105949. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>
11. Bruggeman L. Hydroxychloroquine returns as wedge between President Trump, health advisers [Internet]. ABC News. [cited 2022 Mar 19]. Available from: <https://abcnews.go.com/Politics/hydroxychloroquine-returns-wedge-president-trump-health-advisers/story?id=72036996>
12. Thomson K, Nachlis H. Emergency Use Authorizations during the COVID-19 Pandemic: Lessons from Hydroxychloroquine for Vaccine Authorization and Approval. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;324(13):1282–3.

13. Hassanipour S, Arab-Zozani M, Amani B, Heidarzad F, Fathalipour M, Martinez-de-Hoyo R. The efficacy and safety of Favipiravir in treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Sci Rep [Internet]*. 2021;11(1):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90551-6>
14. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–71.
15. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, 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, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):209–21.
16. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, Mera J, Webb BJ, Perez G, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med*. 2022;386(4):305–15.
17. IDSA. Antivirals [Internet]. Covid-19 Real Time Learning Network. [cited 2022 Mar 17]. Available from: <https://www.idsaociety.org/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/antivirals/>
18. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med*. 2022;386(6):509–20.
19. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;1–12.
20. Taylor PC, Adams AC, Hufford MM, de la Torre I, Winthrop K, Gottlieb RL. Neutralizing monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. *Nat Rev Immunol [Internet]*. 2021;21(6):382–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-021-00542-x>
21. NIH. Anti-SARS-CoV-2 Monoclonal Antibodies [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/anti-sars-cov-2-antibody-products/anti-sars-cov-2-monoclonal-antibodies/>
22. The Recovery Collaborative Group. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2022;399(10325):665–76.
23. Self WH, Sandkovsky U, Reilly CS, Vock DM, Gottlieb RL, Mack M, et al. Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BRIL-196 plus BRIL-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2021;19(21):1–14.
24. NICE. Rapid guideline: Managing COVID-19 [Internet]. verzija 22.0 published on 10.03.2022. [cited 2022 Mar 18]. p. 1–342. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326>
25. The Recovery Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704.
26. NIH. Corticosteroids [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 18]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/imm-unomodulators/corticosteroids/>
27. Jamil Z, Almajhdi FN, Khalid S, Asghar M, Ahmed J, Waheed Y. Comparison of low-versus high-dose steroids in the clinical outcome of hospitalized covid-19 patients. *Antibiotics*. 2021;10(12):1–11.
28. Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, Saseedharan S, Benfield T, Wahlin RR, et al. 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 - J Am Med Assoc*. 2021;326(18):1807–17.
29. Webb SA, Higgins AM, McArthur CJ. Glucocorticoid Dose in COVID-19: Lessons for Clinical Trials during a Pandemic. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;326(18):1801–2.
30. NIH. Interleukin-6 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 25]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/imm-unomodulators/interleukin-6-inhibitors/>
31. The Recovery Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–45.
32. National Institute of health. Kinase Inhibitors: Janus Kinase Inhibitors and Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors [Internet]. COVID-19 treatment guidelines. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/imm-unomodulators/kinase-inhibitors/>
33. Marconi VC, Ramanan A V., de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(12):1407–18.
34. Guimarães PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. Tofacitinib in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;385(5):406–15.
35. NIH. Interleukin-1 Inhibitors [Internet]. COVID-19 Treatment Guidelines. [cited 2022 Mar 26]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapies/imm-unomodulators/interleukin-1-inhibitors/>
36. European Medicines Agency. COVID-19 treatments [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>
37. Kyriazopoulou E, Poulakou G, Milionis H, Metallidis S, Adamis G, Tsiakos K, 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;27(10):1752–60.
38. Imperial College of London. Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England [Internet]. [cited 2022 Mar 27]. Available from: Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England
39. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med*. 2022;1–15.
40. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1813–26.
41. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511.
42. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhoire R, et al. REGEN-COV Antibody Combination and Outcomes in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(23):e81.



43. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of Sotrovimab on Hospitalization or Death Among High-risk Patients With Mild to Moderate COVID-19. *Jama*. 2022;98109.
44. The REMAP-CAP Investigators. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1491–502.