

Liečba COVID-19 u onkologických pacientov

MUDr. Ján Slopovský¹, MUDr. Benjamín Špánik¹, MUDr. Eva Zomborská¹, MUDr. Natália Pazderová¹, MUDr. Tomáš Šálek¹, JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL.M.¹, MUDr. Štefan Pörsök, PhD.¹, doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., MHA^{1,2}

¹II. onkologická klinika Lekárskej fakulty UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

²Klinika onkohematológie Lekárskej fakulty UK a Národný onkologický ústav, Bratislava

Ochorenie COVID-19 spôsobené novým typom koronavírusu (SARS-CoV 2) výrazne zaťažilo zdravotnícke sektory vysokým počtom pacientov, ktorí potrebujú komplexnú zdravotnú starostlivosť. Avšak doteraz nemáme jednoznačne účinnú terapiu na toto ochorenie, a to aj napriek rozsiahlej celosvetovej snahe. Takisto nemáme dáta o účinnosti a bezpečnosti doteraz skúmaných a dostupných liekov na jednotlivé subpopulácie pacientov so zvýšeným rizikom ťažkého priebehu ochorenia, akými sú onkologickí pacienti. Cieľom tohto článku je zosumarizovať dostupné údaje o jednotlivých liekoch na COVID-19.

Kľúčové slová: COVID-19, SARS-CoV 2, onkologickí pacienti, terapia

Treatment of COVID-19 in oncological patients

COVID-19 disease caused by a new type of coronavirus (SARS-CoV 2) has significantly burdened healthcare sectors with a high number of patients in a need of comprehensive care. However, we do not yet have a clearly effective therapy for this disease, despite extensive global efforts. Nor do we have the data of efficacy and safety of the drugs in individual subpopulations of patients at increased risk of severe disease, such as cancer patients. The aim of this article is to summarize the data we have about individual drugs on COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV 2, oncological patients, therapy

Onkológia (Bratisl.), 2021;16(2):100-103

Úvod

V marci 2019 sa rozšíril nový typ koronavírusu (SARS-CoV-2) do celého sveta a výrazne zaťažil zdravotné sektory jednotlivých krajín, pričom sa okamžite začala hľadať optimálna terapia a správny manažment pacientov zasiahnutých týmto ochorením. Pacienti, predovšetkým s hematoonkologickými a pľúcnyimi malignitami, majú zvýšené riziko ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 (1). K zvýšenému riziku u onkologických pacientov prispieva aj vyšší vek týchto pacientov a súčasná prítomnosť iných komorbidít. Celosvetovo prebiehajú tisíce štúdií venujúce sa či už kauzálnej alebo podpornej liečbe tohto ochorenia. Doteraz však nemáme jednoznačne účinnú kauzálnu liečbu. Celkovo sa momentálne skúša množstvo liečiv ako rôzne anivirotiká, antiparazitiká, antireumatiká, imunomodulanciá a imunostimulanciá a iné. Veľká nádej sa vkladala do rôznych typov antivirotik, ktoré boli predtým vyvíjané na iný typ vírusových ochorení, pri ktorých však doteraz nebola preukázaná jednoznačná účinnosť v zmysle redukcie mortality na toto ochorenie. Doteraz bolo nájdených iba zopár liečiv s malým alebo nejasným

klinickým benefitom na tzv. „pre-pacienta dôležité výstupy“ ako redukcia rizika potreby mechanickej ventilácie, úmrtia alebo doživotného postihnutia pľúcneho parenchýmu s trvalými následkami alebo redukcia rizika hospitalizácie, zmiernenie priebehu ochorenia a pod. Chýbajú údaje o účinnosti a bezpečnosti týchto terapií u onkologických pacientov, z ktorých boli v štúdiách zahrnuté nízke počty na hodnotenie rozdielov v účinnosti alebo bezpečnosti týchto liečiv na subpopuláciu onkologických pacientov. Z toho dôvodu sa momentálne pacienti s onkologickou diagnózou liečia rovnako ako všeobecná populácia. Medzi najúčinnjšiu liečbu patria kortikoidy, ktoré iniciálne v štúdiu RECOVERY (2) preukázali benefit na zníženie mortality u pacientov s potrebou oxygenoterapie. Veľká nádej sa vkladá do očkovania ako najlepšej prevencie. Témou tohto článku je sumarizácia dostupných údajov o účinnosti a bezpečnosti jednotlivých terapií ochorenia COVID-19.

Antivirotiká

Remdesivir (RDV) je širokospektrálne antivirotikum, ktoré inhibuje RNA dependentnú RNA polymerázu.

Remdesivir bol primárne v roku 2009 vyvinutý na liečbu vírusu hepatitídy C a respiračného syncytiálneho vírusu. Následne sa začal skúšať na liečbu vírusu eboly. Po vypuknutí pandémie COVID-19 vo februári 2020 začala na základe *in vitro* účinnosti RDV proti vírusu SARS-CoV-2 prvá štúdia fázy 3 v oblasti Wuhan, Čína. Štúdia bola predčasne ukončená v marci z dôvodu nedosiahnutia rozsahu cieľovej populácie 435 pacientov, a to pre zavedenie striktných epidemiologických opatrení vo Wuhan s následnou redukciami počtov nových prípadov. Vo finálnej analýze dát z uvedenej štúdie nebol pozorovaný efekt RDV na mortalitu, jedine numerická redukcia 5 dní času do zotavenia (3). Následne bola realizovaná štúdia ACTT-1 (Adaptive COVID-19 Treatment Trial) podporovaná národným inštitútom pre alergiu a infekčné ochorenia (NIAID), USA, v ktorej sa porovnávalo 5-dňové podávanie remdesiviru vs. placebo. Štúdia preukázala v ramene s remdesivrom skrátený čas do zotavenia 7 vs 9 dní u pacientov na kyslíkovej podpore, ale nie na vysokoprietokovom kyslíku (high-flow nasal oxygen, HFNO), non-invazívnej ventilácii (NIV) alebo umelej pľúcnej ventilácii (UPV), takisto aj šta-

tisticky nesignifikantný trend zníženia 29-dňovej mortality 11,4 % vs. 15,2 % (4). Na základe tejto štúdie bol následne remdesivir emergentne schválený americkým úradom pre kontrolu potravín a liečiv FDA (Food and Drug Administration), pričom ho podmienene schválila 3. júla aj európska lieková agentúra EMA (European Medicines Agency), čím sa stal prvým antivirotikom schváleným na liečbu COVID-19. Medzi ďalšie kľúčové štúdie patrí medzinárodná štúdia SOLIDARITY sponzorovaná svetovou zdravotníckou organizáciou WHO. Táto štúdia skúma okrem účinnosti RDV aj účinnosť antivirotik alebo liečiv s potenciálnym antivirotickým účinkom: ritonavir lopinavir, interferón a hydroxychlorochín. Výsledky štúdie SOLIDARITY nepreukázali benefit na mortalitu v ramene s RDV, ktorý bol porovnávaný so štandardnou liečbou, následná metaanalýza preukázala štatisticky nesignifikantný trend k nižšej mortalite u pacientov, ktorí neboli v čase zahrnutia do štúdie na mechanickej ventilácii (5). Avšak tejto štúdii sa vyčíta otvorený dizajn ako aj 10-dňové podávanie remdesiviru, ktoré mohlo viesť k predĺženiu hospitalizácie z dôvodu dokončenia 10-dňovej liečby, a tým mohol uniknúť efekt na redukcii trvania hospitalizácie, aká bola pozorovaná v štúdii ACTT-1. Na základe týchto údajov WHO prestala používanie RDV odporúčať, pričom do úvahy sa zoberali faktory ako vysoká cena prípravku a jeho dostupnosť (6). Metaanalýza štyroch kľúčových štúdií realizovanej s cieľom zhodnotenia účinnosti RDV nepreukázala jeho benefit na redukcii mortality (OR 0,9, 95 % CI 0,7 – 1,12) alebo na redukcii potreby mechanickej ventilácie (OR 0,90, 95 % CI 0,76 – 1,30) v porovnaní s placebom alebo so štandardnou liečbou (7). Avšak niektoré svetové spoločnosti ako IDSA (Infectious Disease Society of America) a NIH (National Institutes of Health) naďalej podporujú použitie remdesiviru u hospitalizovaných pacientov v skorom štádiu ochorenia u pacientov na nízkych dávkach oxygenoterapie, kde jeho použitie skrátilo čas do zotavenia v štúdii ACTT-1 (8, 9).

Remdesivir + baricitinib

Baricitinib je perorálne podávaný inhibítor Janusovej kinázy momentálne

používaný na liečbu reumatoidnej artritídy. Baricitinib bol určený technológiou umelej inteligencie ako potenciálny liek proti COVID-u-19 s protizápalovým efektom. Následne sa začal skúšať v kombinácii s remdesivirom, kde sa predpokladal benefit na základe kombinovaného antivírusového efektu remdesiviru a imunosupresívneho efektu baricitinibu. Štúdia ACTT-2 realizovaná na vzorke 1 033 pacientov preukázala pri kombinácii RDV + baricitinib mierne skrátenie času do zotavenia v porovnaní RDV sólo, 7 vs. 8 dní, RR 1,16, 95 % CI 1,01 – 1,32, u pacientov na nízkych dávkach oxygenoterapie, avšak u populácie pacientov, ktorí boli na HFNO alebo NIV, bol medián času do zotavenia 10 vs. 18 dní RR 1,51, 95 % CI 1,10 – 2,08. Takisto sa ukázal aj nesignifikantný trend k nižšej mortalite 4,7 vs. 7,1 % (10). Treba dodať, že u pacientov, u ktorých sa preukázal benefit baricitinibu, je dexametazón účinnejší, z toho dôvodu by sa mal baricitinib používať skôr u pacientov, ktorí majú kontraindikácie proti použitiu kortikoidov (11).

Favipiravir

Favipiravir, podobne ako remdesivir, je širokospektrálne antivirotikum, ktoré inhibuje RNA-dependentnú RNA polymerázu. Je to liek vyvinutý v Japonsku a momentálne nie je jeho účinnosť pri liečbe COVID-19 jednoznačne dokázaná kvalitnými štúdiami. Skúša sa v Japonsku (12) a Rusku (13), pričom preliminárne výsledky hovoria o možnom benefite, aj keď v týchto štúdiách boli pacientom okrem favipiraviru komitantne podávané aj imunomodulanciá, ktoré môžu ovplyvniť výsledky o jeho účinnosti.

Glukokortikoidy

Glukokortikoidy a z nich dexametazón v dávke 6 mg predstavuje momentálne jedinou preukázateľne účinnú liečbu ochorenia COVID-19, pri ktorej dochádza k redukcii mortality u pacientov s potrebou kyslíkovej podpory. Použitie dexametazónu odporúčajú všetky svetové spoločnosti na základe výsledkov štúdie RECOVERY. Štúdia RECOVERY predstavuje randomizovanú, otvorenú štúdiu realizovanú na vzorke 2 104 pacientov v ramene s dexametazónom a 4 321 pacientov

so štandardnou liečbou. Výsledky štúdie jednoznačne preukazujú benefit na zníženie mortality v ramene s dexametazónom (RR 0,83, CI 0,75 – 0,93, $p < 0,001$), u pacientov na mechanickej ventilácii 29,3 % vs. 41,4 % a u pacientov na non-invazívnej ventilácii 23,3 % vs. 26,2 %, avšak nie u pacientov, u ktorých nebola nutná oxygenoterapia, kde bol skôr pozorovaný nesignifikantný trend k vyššej mortalite 17,8 % vs. 14,0 % (14). Na základe uvedených údajov sa odporúča použitie dexametazónu u pacientov s potrebou oxygenoterapie všeobecne. Avšak treba dodať, že údaje zo štúdie RECOVERY u pacientov na nízkych dávkach kyslíkovej podpory (4–6 L O₂) nie sú jednoznačné v zmysle zníženia mortality, z toho dôvodu NIH odporúča u týchto pacientov použitie remdesiviru (11).

Plazma rekonvalescentov

Rekonvalescentná plazma je plazma s vysokým titrom protilátok od pacientov, ktorí prekonali ochorenie COVID-19 a používa sa na pasívnu imunizáciu pacientov s týmto ochorením. Iniciálne bola rekonvalescentná plazma skúšaná v RCT (randomizovaná kontrolovaná štúdia) u pacientov so stredným až ťažkým priebehom ochorenia, avšak v tejto subpopulácii nebola preukázaná účinnosť. Treba dodať, že boli infúzne jednotky použité v týchto štúdiách heterogénne v zmysle koncentrácie vírus neutralizačných protilátok. Aj napriek uvedeným skutočnostiam americká FDA schválila emergentné použitie rekonvalescentnej plazmy u hospitalizovaných pacientov s progredujúcim ochorením, pretože benefit prevažuje riziko. Avšak ostatné spoločnosti ako ISDA, WHO a iné odporúčajú použitie rekonvalescentnej plazmy iba v rámci klinických skúšaní. Čo sa týka použitia rekonvalescentnej plazmy v skorých štádiách infekcie, Libster et al. publikovali multicentrickú, dvojito zaslepenú RCT, kde sa podávalo 250 ml rekonvalescentnej plazmy s titrami IgG proti spike (S) proteínu vírusu SARS-CoV-2 viac ako 1 : 1 000, u pacientov medzi 65. – 74. rokom života s predšpecifikovanými komorbiditami a u pacientov starších ako 75 rokov s komorbiditami alebo bez nich. Pacienti dostali liečbu rekonvalescentnou plazmou do 72 hodín od rozvoja príznakov. Primárny výstup

definovaný ako progresia ochorenia nastal u 16 % pacientov v experimentálnom ramene vs. 31 % v ramene s placebom. Neboli pozorované nezvyčajné nežiaduce účinky. Z týchto údajov vyplýva možný benefit rekonvalescentnej plazmy v skorom štádiu ochorenia s vysokým rizikom progresie (15). U onkologických pacientov by mohli z rekonvalescentnej plazmy profitovať pacienti s depléciou B-lymfocytov, teda najmä hematoonkologickí pacienti na liečbe rituximabom (16, 17).

Inhibítory dráhy interleukínu 6

Zvýšené koncentrácie interleukínov ako aj zápalových markerov sú spojené s ťažkým/kritickým priebehom ochorenia COVID-19. Cytokínová búrka je dobre známym problémom zodpovedným za rozvoj ARDS (18). Z toho dôvodu sa teoretizovalo, že pacienti môžu benefitovať z blokovania dráh jedného z najdôležitejších zápalových interleukínov (IL-6). Sú dostupné dva typy anti-IL-6 terapií – blokátory receptorov pre IL-6 tocilizumab, sarilumab a priamy inhibítor IL-6 siltuximab. Jednotlivé štúdie o účinnosti anti-IL 6 liečiv u hospitalizovaných pacientov mali prevažne negatívne výsledky. Avšak, národný zdravotnícky servis (NHS) v Spojenom kráľovstve vydal odporúčenie zväžiť použitie anti-IL-6 liečby u pacientov prijatých na JIS na základe preliminárnych dát štúdie REMAP-CAP. Na základe finálnych dát danej štúdie sa preukázal výrazný benefit v zmysle mediánu dní strávených bez orgánovej podpory (organ support free days) u hospitalizovaných pacientov na JIS, 10 dní v ramene s tocilizumabom, 11 dní pre sarilumab a 0 dní pre kontrolnú skupinu. Takisto sa preukázal aj benefit na 90-dňové prežítie (19). Údaje z finálnej analýzy štúdie REMAP-CAP potvrdzujú účinnosť anti-IL-6 liečby u pacientov s rozvinutou cytokínovou búrkou. Avšak doteraz sa nedá presne charakterizovať, kedy presne je optimálne s liečbou začať. NIH a IDSA odporúčajú podávať tocilizumab spolu s dexametazónom u pacientov, ktorí boli recentne hospitalizovaní na JIS (do 24 h) s kyslíkovou podporou pomocou HFNO alebo NIV, alebo u pacientov, ktorí majú elevované zápalové parametre de-

finované v štúdiu RECOVERY ako koncentrácie C-reaktívneho proteínu viac ako 75 mg/L. Tocilizumab sa podáva s dexametazónom, a to na základe štúdie RECOVERY, kde nebol pozorovaný benefit liečby tocilizumabom u pacientov, ktorí simultánne neboli liečení dexametazónom (20). Tocilizumab sa neodporúča u výrazne imunosuprimovaných pacientov, hlavne u pacientov s recentnou imunomodulačnou liečbou z dôvodu nedostatku dát o bezpečnosti v tejto subpopulácii pacientov (21). Čo sa týka onkologických pacientov, tocilizumab môže potenciálne interferovať s vinkristínom a doxorubicínom (22).

Inhibítory dráhy interleukínu 1

Anti-IL-1 sa neodporúča na liečbu ľahkého/stredne ťažkého priebehu COVID-19 pre negatívne závery štúdií (23). U pacientov s ťažkým priebehom sa čaká na finálne výsledky.

Monoklonálne protilátky

Monoklonálne protilátky sú protilátky vyvinuté špecificky proti S-proteínu vírusu SARS-CoV-2 s cieľom zabránenia jeho vstupu do buniek. Doteraz existujú dve kombinácie takýchto protilátok, kde každý preparát z jednotlivých kombinácií účinkuje proti inej časti vírusového S- proteínu. Kombinácia casirivimab a imdevimab a kombinácia bamlanivimab a etesivimab. Casirivimab a imdevimab boli schválené FDA na základe preliminárnych dát z dvoch štúdií fázy 2 realizovaných na nehospitalizovaných pacientov, pričom tieto štúdie preukázali znížené počty hospitalizácií alebo návštev urgentov (24). Následne bola vo februári 2021 FDA schválená aj kombinácia bamlanivimab a etesivimab na liečbu COVID-19 s miernym alebo stredne ťažkým priebehom (25). Bamlanivimab a etesivimab boli schválené na základe preliminárnych výsledkov štúdie BLAZE-1, dáta preukazovali 70 % redukciiu rizika hospitalizácie alebo úmrtia ($p = 0,0004$) (26). Štúdie na účinnosť monoklonálnych protilátok u hospitalizovaných pacientov boli pozastavené pre nevýhodný pomer rizika/benefitu (štúdie ACTIV-3, REGN-CoV2). Na základe dostupných štúdií NIH a IDSA odporúčajú použitie bamlavinibu (700 mg)

a etesivimabu (1 400 mg) u nehospitalizovaných pacientov s vysokým rizikom ťažkého priebehu ochorenia, takisto aj pre ostatné kombinácie protilátok (27). Liečba by sa mala začať čím skôr po získaní pozitívneho výsledku na RNA vírusu SARS-CoV-2 a do 10 dní od začiatku symptomatiky (8).

Ivermektín

Ivermektín je antiparazitikum s potenciálnym antivírusovým a protizápalovým účinkom. Prvýkrát sa o ňom začalo uvažovať ako o možnej liečbe COVID-u-19, keď sa preukázala *in vitro* aktivita proti vírusu SARS-CoV-2 v zmysle blokovania intracelulárnych procesov potrebných na transport vírusu inhibíciou alpha/beta-1 nukleárných transportných proteínov, ako aj potenciálna schopnosť ivermektínu interferovať s napájaním spike proteínu vírusu na membrány buniek (28). Treba dodať, že dávky ivermektínu použité v *in vitro* štúdiách presahovali bezpečné dávky používané u ľudí 100-násobne a aj napriek tomu, že sa ivermektín kumuluje v pľúcnom tkanive, jeho bežným dávkovaním sa nedosahujú koncentrácie potrebné na antivírusový efekt udaný v *in vitro* štúdiách (29). Na základe týchto zistení začali krajiny tretieho sveta, kde je vysoká dostupnosť ivermektínu, podávať ivermektín ako *off label* liečbu na COVID-19. Neskôr sa realizovalo niekoľko štúdií, ktoré mali sporné výsledky. Aj keď sa preukazoval benefit na mortalitu a zníženú virálnu nálož, ako aj skrátenie hospitalizácie a pokles zápalových parametrov v profylaxii aj nemocničnej liečbe, týmto štúdiám sa vytýka mnoho metodologických chýb v zmysle výraznej heterogenity v populácii pacientov, ako aj v dávkovaní ivermektínu, nízke počty pacientov a iné. Medzi najväčších zástancov použitia ivermektínu patrí skupina lekárov FLCCC, ktorí vytvorili v decembri výrazný tlak na zmenu odporúčaní použitia ivermektínu spoločnosťou NIH, ktorá následne zmenila jeho neodporúčanie na nemožnosť odporúčania pre ani proti jeho použitiu práve v dôsledku chýbania presvedčivých dobre dizajnovaných klinických štúdií o jeho účinnosti. Recentne publikované výsledky randomizovanej štúdie autorov López-Medina

et al., sa nedosiahol skrátený čas do rezolúcie príznakov pri liečbe ivermektínom vs. placebo (10 vs. 12 dní, $p = 0,53$), avšak v štúdiu bol zahrnutý pomerne nízky počet pacientov ($n = 400$). Doteraz ivermektín na liečbu ktoréhokolvek štádia ochorenia COVID-19 svetové odborné spoločnosti neodporúčajú podávať.

Poruchy koagulácie a ich liečba

U pacientov s COVID-om-19 sa preukazujú rôzne poruchy koagulácie vedúce k hyperkoagulačnému stavu. Takzvaný COVID-ový fenotyp porúch koagulácie sa výrazne podobá chronickej diseminovanej intravaskulárnej koagulopatie (podľa kritérií ISTH, 2019), s prevahou trombotických komplikácií, avšak pri COVID-e-19 nedochádza k trombocytopénii ani k zníženým hladinám fibrinogénu. Hovorí sa o tromboinflamácii alebo s COVID-19 asociovanou koagulopatiou (CAC) (30). Mechanizmus vzniku trombózy pri COVID-e-19 nie je objasnený. Chýbajú aj dáta, ktoré by nám hovorili o optimálnych dávkach antikoagulácie. Vo všeobecnosti svetové spoločnosti odporúčajú profylaktickú dávku antikoagulácie u všetkých hospitalizovaných pacientov s COVID-om-19, ak nie je prítomné aktívne krvácanie alebo nenastalo závažné krvácanie u pacienta v posledných 24 - 48 hodinách (31). Momentálne prebiehajú tri rozsiahle klinické skúšania (REMAP-CAP, ATTACC, ACTIV-4) s cieľom zistenia účinnosti a bezpečnosti terapeutických dávok antikoagulačnej liečby u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým priebehom. Výsledky týchto štúdií budú následne inkorporované do žijúcich odporúčaní (living guideline) Americkej spoločnosti pre hemostázu (ASH). Preliminárne výsledky týchto štúdií udávajú účinnosť plných dávok antikoagulácie v zmysle zníženia potreby vitálnej podpory orgánov, pri dobrom bezpečnostnom profile. Úloha antiagregancií doteraz nie je jasná, miera arteriálnych trombózy je pomerne nízka (32).

Záver

V tomto prehľadovom článku sú zosumarizované jednotlivé liečivá s potenciálnym alebo preukázaným terapeutickým účinkom na COVID-19.

Nezastupiteľnú úlohu v hospitalizačnej liečbe COVID-19 má dexametazón, ktorý preukázateľne redukuje mortalitu u pacientov s potrebou oxygenoterapie, s najvyšším pozorovaným benefitom u pacientov na vysokých dávkach kyslíkovej podpory. U pacientov na nízkych dávkach substitúcie O_2 účinnosť dexametazónu nie je jednoznačná, preto sa odporúča v tejto subpopulácii použitie remdesiviru. Kombinácia remdesiviru a dexametazónu môže pomôcť u pacientov, u ktorých je nutné progresívne navyšovanie oxygenoterapie, pričom pre túto kombináciu nie sú dostupné dáta z klinických štúdií. Kombinácia remdesiviru a baricitinibu sa odporúča iba u subpopulácie pacientov, ktorí nie sú na umelej pľúcnej ventilácii, ale potrebujú kyslíkovú podporu a majú kontraindikácie na liečbu kortikoidmi. Ostatné antivirotiká, antimalariká a rôzne iné skupiny liečiv, pri ktorých už vieme, že nefungujú na liečbu COVID-u-19, v tomto texte nie sú spomenuté pre obsahové limity článku.

Literatúra

- Wang Q, Berger NA, Xu R. Analyses of Risk, Racial Disparity, and Outcomes Among US Patients With Cancer and COVID-19 Infection. *JAMA Oncol.* 2021;7(2):220-227.
- Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.
- Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395(10236):1569-1578.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-1826.
- Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
- Unknown. Update to living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020;371:m4475.
- Rochwerf B, Agoritsas T, Lamontagne F, et al. RAPID RECOMMENDATIONS A living WHO guideline on drugs for covid-19.
- IDS Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed March 11, 2021.
- Therapeutic Management | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>. Accessed March 12, 2021.
- Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(9):795-807.
- Remdesivir | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/remdesivir/>. Accessed April 16, 2021.
- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* 2020;6(10):1192-1198.
- Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova N V, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients With Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* August 2020.

- Jo C, Ahn DU. Fluorometric Analysis of 2-Thiobarbituric Acid Reactive Substances in Turkey. *Poult Sci.* 1998;77(3):475-480.
- 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;384(7):610-618.
- Clark E, Guilpain P, Filip IL, et al. Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. *Br J Haematol.* 2020;190(3):e154-e156.
- Honjo K, Russell RM, Li R, et al. Convalescent plasma-mediated resolution of COVID-19 in a patient with humoral immunodeficiency. *Cell Reports Med.* 2021;2(1):100164.
- Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* 2020;80(6):607-613.
- Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* February 2021;NEJMoa2100433.
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* January 2021:2021.02.11.21249258.
- Statement on Tocilizumab | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-tocilizumab/>. Accessed March 11, 2021.
- Jafari A, Dadkhahfar S, Perseh S. Considerations for interactions of drugs used for the treatment of COVID-19 with anti-cancer treatments. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;151:102982.
- Mariette X, Hermine O, Resche-Rigon M, et al. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(3):295-304.
- Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-mono-clonal-antibodies-treatment-covid-19>. Accessed March 14, 2021.
- Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-mono-clonal-antibodies-treatment-covid-19-0>. Accessed March 14, 2021.
- Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(3):229-237.
- Statement on Bamlanivimab Plus Etesevimab EUA | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/statement-on-bamlanivimab-plus-etesevimab-eua/>. Accessed March 14, 2021.
- Caly L, Druce JD, Catton MG, et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res.* 2020;178:104787.
- Schmith VD, Zhou JJ, Lohmer LRL. The approved dose of ivermectin alone is not the ideal dose for the treatment of COVID-19. *medRxiv.* April 2020:2020.04.21.20073262.
- COVID-19: Hypercoagulability - UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-hypercoagulability#H3003851766>. Accessed March 14, 2021.
- ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19 - Hematology.org. <https://www.hematology.org/education/clinicians/guidelines-and-quality-care/clinical-practice-guidelines/venous-thromboembolism-guidelines/ash-guidelines-on-use-of-anticoagulation-in-patients-with-covid-19>. Accessed March 14, 2021.
- Cheruyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:273-281.

MUDr. Ján Slopovský

II. onkologická klinika LF UK a NOÚ Klenová 1, 831 01 Bratislava
jslopovsky@gmail.com

