

EVMS COVID19 KEZELÉSI PROTOKOLL

A MATH+ ÉS I-MASK+ protokollok áttekintése

Kifejlesztette és frissítette: Paul Marik MD, FCP (SA), FRCP (C), FCCP, FCCM.

orvosprofesszor, Tüdőgyógyászati és Intenzív Terápiás Osztály vezetője

Eastern Virginia Medical School

2020. december 27.

A legjobb (és legfrissebb) szakirodalom alapján ez a COVID19-betegség általunk ajánlott kezelése. Ez a terület rendkívül gyorsan fejlődik, ezért új információk megjelenésekor frissítjük az irányelvet

MEGJEGYZENDŐ: Az EVMS honlapján a frissítések a továbbiakban nem jelennek meg. Az útmutató frissített változatait az FLCCC Alliance honlapján tesszük közzé: www.flccc.net



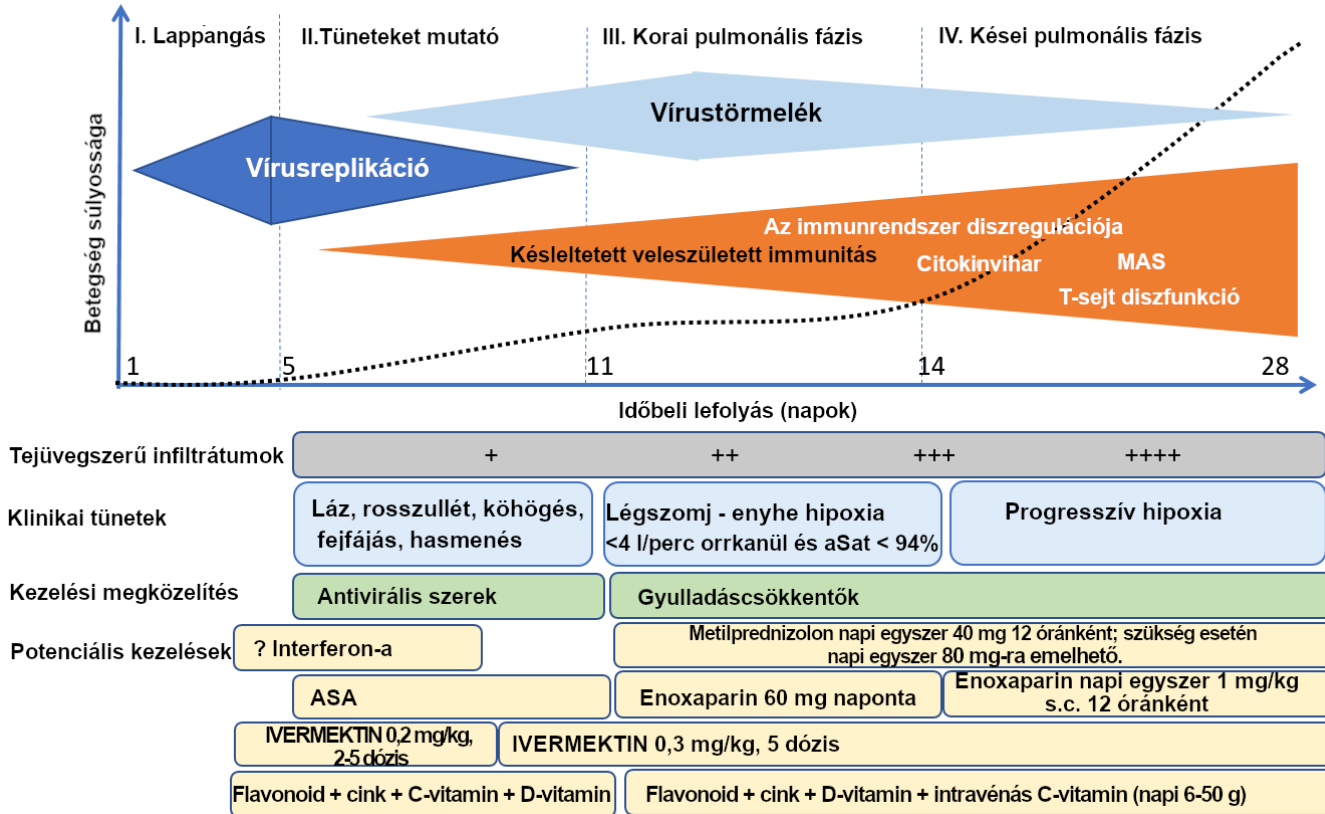
Intravénás **M**etilprednizolon
Nagy dózisú intravéná **A**szkorbinsav (C-vitamin)
Tiamin (B1-vitamin)
Alacsony molekulatömegű **H**eparin (LMWH)
+
IVERMEKTIN - sztatin - cink - D-vitamin - famotidin - melatonin



Jogi nyilatkozat: Az ebben a dokumentumban található a COVID19-betegség megelőzésére és kezelésére vonatkozó információkat a nemzetközi orvostársadalomnak szánjuk. Az útmutatást csak egészségügyi szakemberek használhatják a COVID19 kezelésével kapcsolatos döntéseik meghozatalakor. A betegek mindig konzultáljanak orvosukkal, mielőtt bármilyen gyógyszeres kezelést elkezdenek.

Megjegyzendő: Az Amerikai Nemzeti Egészségvédelmi Intézet (NIH) nem hagyta jóvá az IVERMEKTIN alkalmazását a COVID19-betegség kezelésére vagy megelőzésére.

1. ábra: A COVID19-betegség lefolyása és a kezelés általános megközelítése

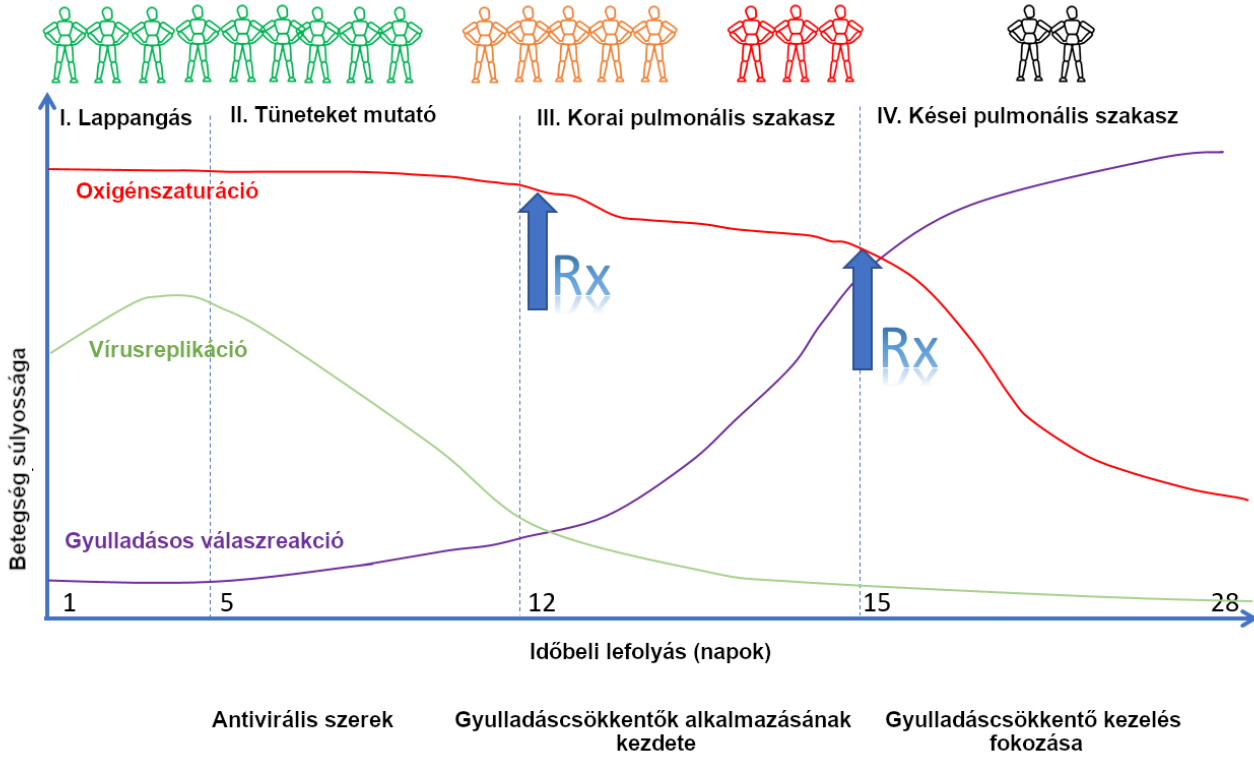


EZ SZTEROIDOKRA REAGÁLÓ BETEGSÉG: AZ IDŐZÍTÉS AZONBAN KRITIKUS FONTOSSÁGÚ

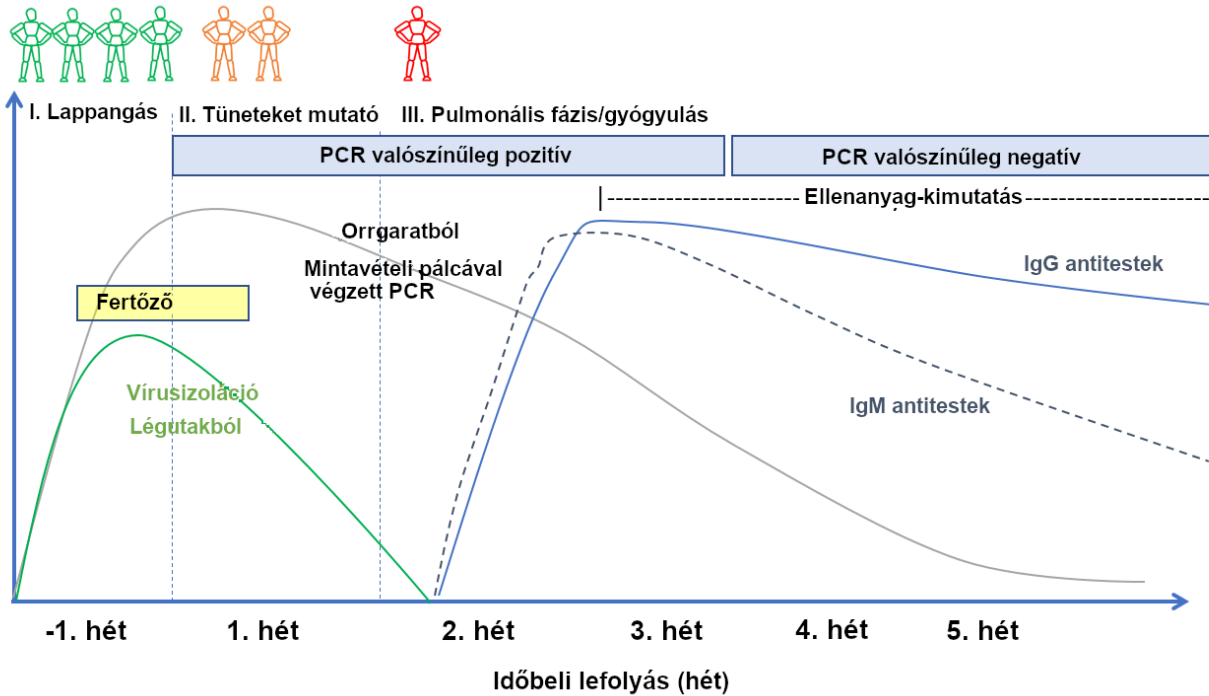
1. táblázat.: A COVID gyógyszeres kezelése a betegség szakaszai szerint: Mi működött és mi nem működött*

	Fertőzésnek való kitettség előtt/ Fertőzésnek való kitettség után/ Lappangás	Tüneteket mutató szakasz	Pulmonális/ gyulladásos szakasz
Hidroxiklorokin	Nem egyértelmű előny	Nincs előny	? Valószínű káros hatás
Remdesivir	nem ismert	?? Rövidebb idő a gyógyulásig Nincs mortalitási előny	Nincs előny
Lopivinar -Ritonavir	nem ismert	Nincs előny	Nincs előny
Interferon α/β	Belélegezve? Előny	Nincs előny	? Valószínű káros hatás
Tocilizumab	nem ismert	nem ismert	Nincs előny
Konvaleszcens szérum	nem ismert	Valószínűtlen	Nincs előny
Kortikoszteroidok	nem ismert	Valószínű káros hatás	ELŐNY
Ivermektin	ELŐNY	ELŐNY	ELŐNY

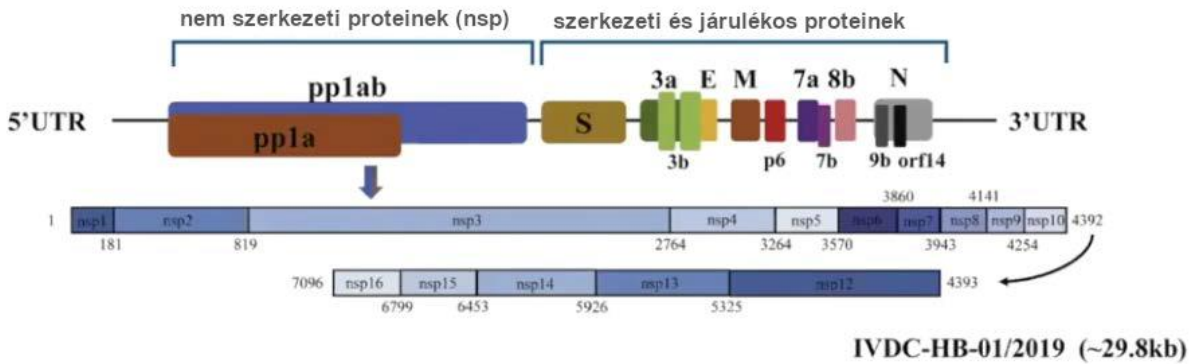
*randomizált, kontrollós vizsgálatok alapján (az alátámasztó információkat lásd alább)



2. ábra A gyulladásgátló kezelés megkezdésének időzítése



3. ábra COVID19 laboratóriumi vizsgálatok időbeli lefolyása



4. ábra SARS-Co-V-2 RNS genom

Bár a COVID19-re nincs gyógymód vagy „csodaszer”, a közelmúltban több hatóanyagot sikeresen alkalmaztak a betegség kezelésében és megelőzésében; ilyenek az Ivermektin, a D-vitamin, a kvercetin, a melatonin, a C-vitamin és kortikoszteroidok. Valószínűleg nem lesz egyetlen gyógyszer, amely hatékonyan kezeli ezt a komplex betegséget, hanem a betegség adott szakaszaiban különböző hatásmechanizmusú gyógyszereket kell a későbbiekben is alkalmazni. Ezen felül egyre több tudományos bizonyíték utal arra, hogy sok ilyen hatóanyag egymás hatását erősítheti a betegség különböző fázisai során [1-3.]

Az elmúlt kilenc hónapban csaknem két millió halálos áldozatot követelt a pandémia, amely továbbra sem mutatja a mérséklődés jeleit. Az Egyesült Államokban túlterheltek a kórházak, sokban már meghaladták az ITO-kapacitást. A világ legtöbb országának korlátozott erőforrásai vannak ennek a humanitárius válságnak a kezelésére. A MATH+ protokollt azzal a céllal alkottuk meg, hogy iránymutatást adjon a COVID19-betegség kései pulmonális fázisának a kezelésére, és csökkentse az abból fakadó kórházi halálozások számát. Mostanra azonban nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség megelőzésére és korai kezelésére kell áthelyezni a hangsúlyt, hogy a beteg ne lépjen át a pulmonális szakaszba és ne kerüljön kórházba (ld. 5. ábra). Ezért alkottuk meg az I-MASK+ protokollt. Noha hitünk szerint ez a megközelítés jelentősen enyhítené ennek a betegségnek a kifejlődését és progresszióját, csökkentené a halálozások számát és elősegítené a gazdaság újraindulását, a világszerte működő egészségügyi hatóságok nem foglalkoznak ezzel a témával, mint pl. a WHO, az Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ (CDC) vagy az Amerikai Nemzeti Egészségvédelmi Intézet (NIH), (ld. NIH útmutató, 6a és 6b ábra). A vakcina ugyan részben megoldja a problémát, ám hosszú hónapokba, vagy akár évekbe telhet, míg a Föld 7,8 milliárdos népességének 70-85%-át beoltjuk, ami a „nyájimmunitás” eléréséhez szükséges volna. Úgy véljük, az I-MASK+ protokoll hidat épít az általános vakcinázottság felé. Ráadásul a közelmúltban a SARS-CoV-2 újabb mutációi jelentek meg, amelyek sokkal gyorsabban terjednek. [4,5] Számos ilyen mutáció a tüskefehérjét érinti (amely szinte minden vakcina célpontja), ezért valós a veszély, hogy a SARS-CoV-2 mutálódott vírustörzseivel szemben a vakcinák kevésbé lesznek hatásosak. [6]

5. ábra A COVID19-betegség kezelési fázisai





COVID19-kezelési irányelvek

1. ábra: Ajánlások a COVID19-betegek gyógyszeres kezelésére a betegség súlyossága alapján

A BETEGSÉG SÚLYOSSÁGA

A BIZOTTSÁG AJÁNLÁSAI

(Az ajánlásokat mindegyik kategóriában preferencia alapján soroltuk fel, ennek ellenére minden opció elfogadható.)

Nem hospitalizált vagy hospitalizált, de nincs szüksége kiegészítő oxigénterápiára

Nincs ajánlott speciális antivirális vagy immunmoduláló terápia
A Bizottság nem ajánlja a dexametazon alkalmazását (A1)
A közepesúlyos COVID19-betegséggel kórházban kezelt betegeknél alkalmazott remdesivirrel kapcsolatos adatokat lásd a Remdesivir c. résznél.^(a)

Hospitalizált és kiegészítő oxigénterápiára van szüksége (de nem igényel magas áramlású eszközön keresztüli oxigénellátást, noninvazív lélegeztetést, invazív gépi lélegeztetést vagy ECMO-t)

Remdesivir 200 mg i.v. egy napig, ezt követően remdesivir 100 mg i.v. napi egyszer 4 napon keresztül vagy a kórházi elbocsátásig, amelyik korábban bekövetkezik (A1)^(b,c,d)
vagy
Remdesivir (a dózist és a kezelés időtartamát lásd fentebb) plusz dexametazon^(e) 6 mg i.v.
vagy
p.o. maximum 10 napig vagy a kórházi elbocsátásig, amelyik korábban bekövetkezik (BIII)^(f)
Ha a remdesivir nem alkalmazható, dexametazon^(e) lehet helyette alkalmazni (BIII)

Hospitalizált és magas áramlású eszközön keresztüli oxigénellátást vagy noninvazív lélegeztetést igényel

Dexametazon^(g) remdesivirrel együtt adva a fent leírt dózisban és ideig (AIII)^f
vagy
Dexametazon^(d,e) a fent leírt dózisban és ideig (A1)

Hospitalizált és invazív gépi lélegeztetést vagy ECMO-t igényel

Dexametazon^(d,e) a fent leírt dózisban és ideig (A1)
vagy
Dexametazon^(e) remdesivirrel együtt adva a nemrégiben intubált betegeknek, a fent leírt dózisban és ideig (CIII)^(f)

6b. ábra Az NIH ajánlásai a COVID19-betegség megelőző kezeléséhez.



Irányelvek a COVID19-betegség kezelésére

SARS-CoV-2-fertőzés prevenciója és profilaxisa

Utoljára frissítve: 2020. december 17.

Ajánlások összefoglalása

- **A COVID19 Kezelési Irányelv Bizottság (a Bizottság) nem javasolja** bármilyen hatóanyag használatát súlyos akut légzőszervi tünetegyüttest okozó koronavírus 2 (SARS-CoV-2) expozíció előtti profilaxisaként (PrEP), kivéve klinikai vizsgálatokban (AII).
- **A Bizottság nem javasolja** bármilyen hatóanyag használatát a SARS-CoV-2 expozíció utáni profilaxisaként (PEP), kivéve klinikai vizsgálatokban. (AIII)

Az ajánlások minősítése: **A** = erős; **B** = közepes; **C** = opcionális

A bizonyítékok minősítése: **I** = Egy vagy több randomizált klinikai vizsgálat klinikai eredményekkel és/vagy validált laboratóriumi végpontokkal; **II** = Egy vagy több jól megtervezett, nem randomizált klinikai vizsgálat vagy megfigyeléses kohorszvizsgálat; **III** = Szakértői vélemény

Expozíció előtti és expozíció utáni profilaxis (az I-MASK+ protokoll)

Az I-MASK profilaxis és a korai kezelési protokoll elemeit a 7. és 9. ábra mutatja be. Friss adatok azt mutatják, hogy az ivermektin, a melatonin, akár csak a kvercetin és a C-vitamin kombinációja, fontos szerepet játszhat az expozíció előtti és utáni profilaktikus intézkedések során egyaránt. [2,7] Az ivermektinnek a COVID19-betegség profilaxisában való alkalmazását támogató bizonyítékokat fejt ki Kory és munkatársai átfogó tanulmánya, valamint az alábbi metaanalízis (8. ábra). [8] Fontos hangsúlyozni, hogy az általunk profilaktikus kezelésre ajánlott ÖSSZES gyógyszer olcsó, biztonságos és széles körben elérhető. Az IMASK+ protokollt egy átfogó stratégia részévé KELL tenni, amelybe beletartoznak a hétköznapi közegészségügyi intézkedések, mint a maszkviselés, a közösségi távolságtartás és nagy embercsoportok kerülése.

7. ábra Az I-MASK profilaktikus és korai kezelési protokoll

I-MASK+ **COVID19-BETEGSÉG PROFILAXISA** **ÉS KORAI JÁRÓBETEG-KEZELÉSI PROTOKOLL**

PROFILAXIS PROTOKOLL

Ivermektin	<i>Profilaxis magas kockázatú személyeknél</i> Pr0,2 mg/kg* - napi egy dózis az első napon, a 3. napon, aztán folytassuk két hetente egy dózissal** <i>COVID19 expozíció utáni profilaxis****</i> 0,2 mg/kg* - napi egy dózis az első és a 3. napon
D3-vitamin	1000-3000 IE/nap
C-vitamin	1000 mg naponta kétszer
Kvercetin	250 mg/nap
Cink	50 mg/nap
Melatonin	lefekvés előtt 6 mg (álmosságot okoz)

KORAI JÁRÓBETEG PROTOKOLL****

Ivermektin	0,2 mg/kg* - napi egy dózis az első napon és a 3. napon
D3-vitamin	4000 NE/nap
C-vitamin	2000 mg napi 2-3x
Kvercetin	250 mg naponta kétszer
Cink	napi 100mg
Melatonin	lefekvés előtt 10 mg (álmosságot okoz)
Aszpirin	325 mg/nap (kivéve, ha ellenjavallt)

Viselkedési profilaxis



MASZKVISELÉS

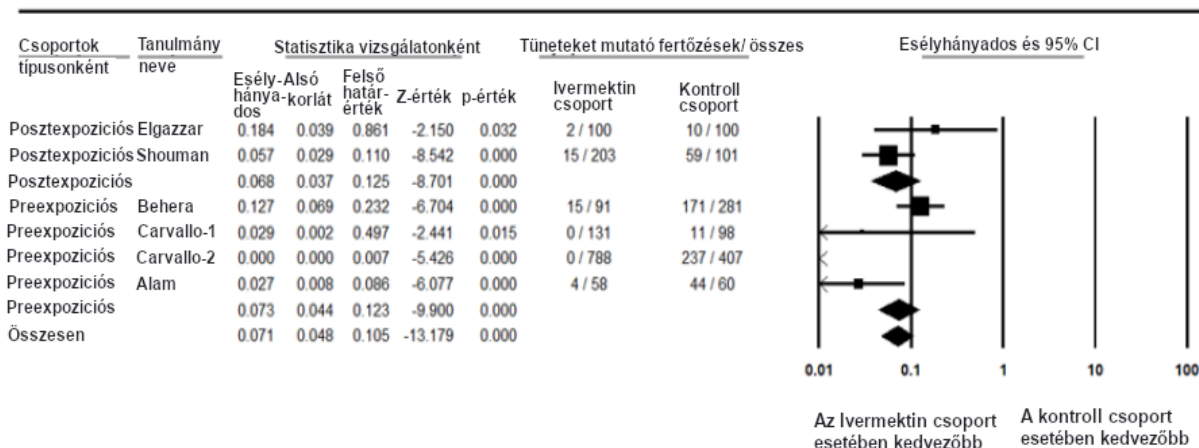
Szövetmaszk, sebészi maszk vagy (szelep nélküli) N95-ös maszk viselése előírt más háztartásban élő személyek társaságában minden beltéri helyen. (Szelep nélküli) N95-ös maszk viselése előírt más háztartásban élő személyek társaságában töltött hosszabb idő esetén bármely rosszul szellőző zárt térben.



TÁVOLSÁGTARTÁS

A Covid19 válság végéig javasoljuk, hogy nyilvános helyen a más háztartásban élő emberektől mindenki tartson legalább 2 méter távolságot

8. ábra. Ivermektin az expozíció előtti és az expozíció utáni profilaxisban



Az I-MASK profilaxis protokoll elemei

- Ivermektin expozíció utáni profilaxisra (ld. ClinTrials.gov NCT04422561). 0,2 mg/kg azonnal, majd a 3. napon megismételve.
- Ivermektin az expozíció előtti profilaxisban (egészségügyi dolgozóknál) és magas kockázati csoportba tartozó személyek profilaxisában

(60 évnél idősebb életkor társbetegséggel, súlyos elhízás esetében, hosszú távú gondozó létesítmények lakóinál stb.) 0,2 mg/kg az első és a 3. napon, majd kéthetente. [9-13] (ld. még ClinTrials.gov NCT04425850). Úgy véljük, a kéthetenkénti adagolás valószínűsíthetően a legcélszerűbb, leginkább költséghatékony és legbiztonságosabb profilaktikus kezelés. Ld. az adagolási táblázatot alább, valamint a 8. és 9. ábrát. Megjegyzés: Az ivermektinnél előfordulnak potenciálisan súlyos gyógyszerkölsönhatások; a lehetséges gyógyszerkölsönhatásokról az alábbi honlapokon tájékozódhat: [Ivermectin Drug Interactions - Drugs.com](#). A legfontosabb gyógyszerkölsönhatások a ciklosporinnal, a takrolimusszal, az anti-retrovirális szerekkel, valamint egyes gombaölő szerekkel léphetnek fel. Bár az ivermektin az eddigi adatok alapján rendkívül biztonságos [14], ritkán előfordult diffúz kiütés és Stevens-Johnson szindróma. [15,16]

- D3-vitamin 1000–3000 NE/nap Alternatív stratégia heti 40 000 NE. Megjegyzés az ajánlott napi adaghoz:

az ajánlott napi mennyiség (Recommended Daily Allowance, RDA) napi 800-1000 NE. A napi dózis biztonságos felső határértéke valószínűleg < napi 4000 NE. [10,17-37] A D-vitaminhiány a kutatások szerint növeli a COVID19-fertőzés, illetve a betegségben való elhalálozás kockázatát. Ezért a D-vitaminpótlás hatékony és olcsó eszköz lehet a betegség hatásainak csökkentésére, különösen az esendő csoportokban, vagyis az időseknél, színesbőrűeknél, elhízottaknál és azoknál, akik 45°-nál magasabb szélességi körön élnek. [22-37] Valószínűsíthető, hogy a D-vitaminpótlás jótékony hatása leginkább a profilaktikusan D-vitaminpótlásban részesült egyébként D-vitaminhiányban szenvedőknél jelentkezik; amennyiben egy D-vitaminhiányos betegnél már kialakult a COVID19-betegség, a vitaminpótlás jótékony hatása jelentősen csökken. Ezt az elképzelést támogatja egy nemrég megjelent tanulmány, amely kimutatta, hogy egy hosszú távú gondozó létesítmény azon lakóinál, akik D-vitaminpótlást kaptak, sokkal kisebb volt a COVID19-ben való elhalálozás kockázata. [38]

A CDC (Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ) korábbi vezetője, Dr. Tom Frieden is kijelentette, hogy „A koronavírus-fertőzés kockázata D-vitaminnal csökkenthető.” <https://preventepidemics.org/covid19/press/former-cdc-chief-dr-tom-frieden-coronavirusinfection-risk-may-be-reduced-by-vitamin-d/>

- Naponta kétszer adagolt 500 mg C-vitamin és napi 250 mg kvercetin. [39-50] A C-vitamin fontos gyulladáscsökkentő, antioxidáns és immunerősítő hatásokkal rendelkezik, többek között növeli az I. típusú interferonok szintézisét. [42,51,52] A kvercetin közvetlen vírusölő tulajdonságokkal rendelkezik számos vírussal, köztük a SARS-CoV-2-vel szemben, valamint erős antioxidáns és gyulladáscsökkentő. [40,45,50,50,53-60] A kvercetin ezen felül erős cink ionofor. [61] Valószínűsíthető, hogy a C-vitamin és a kvercetin szinergiája profilaxisban előnyös. [2] Megjegyzés: *in vitro* kutatások kimutatták, hogy a kvercetin és más flavonoidok a szintézis folyamatában több ponton akadályozzák a pajzsmirigyhormon szintézisét. [62-65] Ritka esetekben a kvercetin a pajzsmirigy alulműködéséhez vezethet. Lehetséges, hogy ennek a kombinációnak a klinikai hatása csak azoknál a személyeknél jelentkezik, akiknek már meglévő pajzsmirigybetegsége vagy kezdődői pajzsmirigy-alulműködése van. [66] Nőknél a fokozott szójafogyasztás a TSH megnövekedett koncentrációjával járt együtt.[67] A gyógyszer pajzsmirigyfunkciókra gyakorolt hatása dóziszfüggő lehet, ezért ajánljuk, hogy krónikus profilaktikus használatra a legalacsonyabb dózist alkalmazzuk. Pajzsmirigy-alulműködésben szenvedő betegeknél a kvercetin óvatosan adandó, a TSH-szint folyamatos monitorozása mellett. Fontos megjegyezni, hogy a kvercetinrel jelentős gyógyszerkölsönhatások is felléphetnek: ezek közül a legjelentősebbek a ciklosporinnal és a takrolimusszal. [68] Az ilyen gyógyszerekkel kezelt betegeknél a kvercetin alkalmazása kerüendő; ha mégis kvercetint kapnak, a ciklosporin és a takrolimusz szintjét gondosan monitorozni kell.
- Melatonin (elnyújtott hatóanyag-leadású): Kezdő dózis 0,3 mg esténként, majd ha a beteg tolerálja, növeljük 2 mg-ig. [1,7,6975]. A melatonin olyan gyulladáscsökkentő, antioxidáns, immunmoduláns és metabolikus hatásokkal rendelkezik, amelyek valószínűleg fontos szerepet játszanak a COVID19-betegség enyhítésében. Érdekes felismerés, hogy a denevér, ami a koronavírus természetes hordozója, különösen magas melatoninszinttel rendelkezik, és ez lehet az oka, hogy ezekben az állatokban nem fejlődik ki tünetes megbetegedés. [76]
- Cink, napi 30-50 mg (elemi cink). [46,48,49,77-80] A cink fontos szerepet játszik a veleszületett és adaptív immunitásban. [78] Ráadásul *in vitro* kutatásokban a cink gátolta az RNS-függő RNS polimerázokat a SARSCoV-2 vírus ellen. [77]
- B-vitamin komplex [81-85]
- *Opcionális*: Famotidin napi 20–40 mg [55–61]. Alacsony szintű bizonyítékok azt mutatják, hogy a famotidin csökkentheti a betegség súlyosságát és a mortalitást. Egyes vizsgálatok azonban ellentmondásos eredményekre jutnak. Noha feltételezték, hogy a famotidin gátolja a SARSCoV-2 papainszerű proteázát (PLpro), és a fő proteázát (3CLpro) is, ezt a mechanizmust egyesek vitatják. [58] Egyetlen kutatás arra jutott, hogy a protonpumpa inhibitorok (PPI) használói között a protonpumpa inhibitorokat nem használókhoz képest magasabb volt a pozitív COVID19 tesztek aránya, míg a hisztamin-2 receptor antagonistákat szedőknél nem jelent meg magasabb kockázat. [62] Ezek az adatok azt sugallják, hogy a famotidin jó választás lehet, ha savcsökkentő terápiára van szükség.
- *Opcionális/kísérleti*: Interferon- α orrspray egészségügyi dolgozóknak [54]

Ivermektin adagolása: 200 μ g/kg vagy 12 mg (\leq 80kg) vagy 18 mg (\geq 80kg) fix dózis.[86] A gyártótól függően az ivermektin 3 mg-os, 6 mg-os vagy 12 mg-os tablettákban kapható.

50-64,9 kg – 12mg

65-79,9 kg – 15mg

80-94,9 kg – 18 mg

95-109,9 kg – 21mg

≥ 110 kg – 24mg

9. ábra: I-MASK profilaxis protokoll

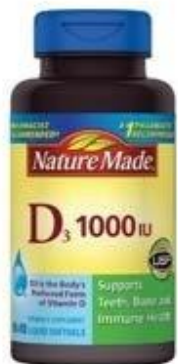
I-MASK+

COVID19-BETEGSÉG PROFILAXISA ÉS KORAI JÁRÓBETEG-KEZELÉSI PROTOKOLL



PROFILAXIS PROTOKOLL

Ivermectin Profilaxis magas kockázatú személyeknél
0,2 mg/kg* - napi egy dózis az első napon, a 3. napon,
azután folytatás két hetente egy adaggal**
COVID19-expozíció utáni profilaxis***
0,2 mg/kg - napi egy adag az első napon és a 3. napon



Csak illusztrációs célra, nem tekintendő a márka vagy az adagolás ajánlásának

Tüneteket mutató betegek otthoni kezelése (I-MASK+ Korai kezelési protokoll):

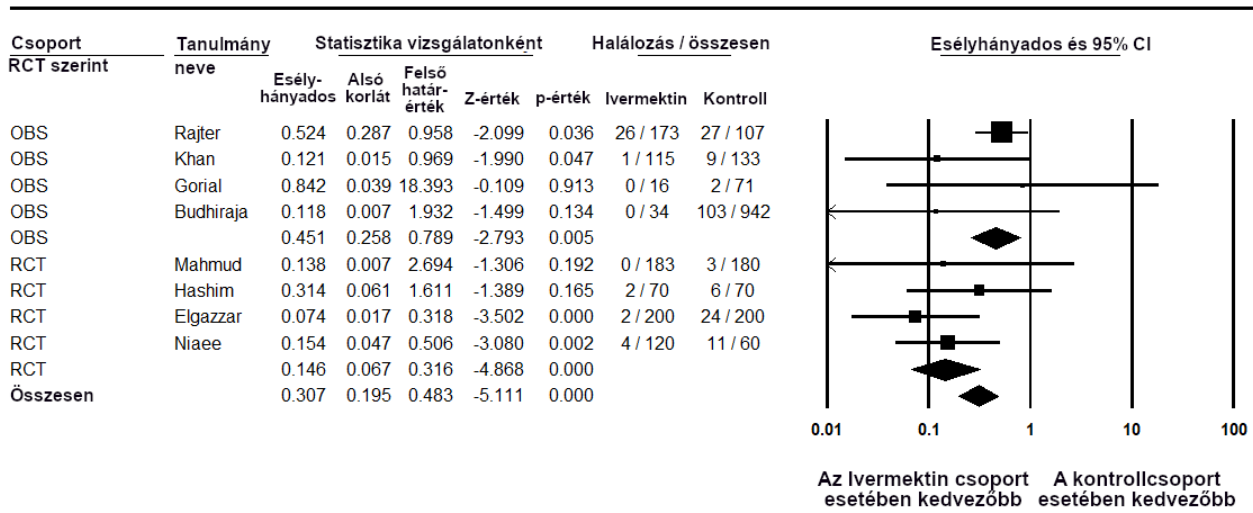
- Ivermectin : 0,2 mg/kg az 1. és 3. napon (gyenge válasz esetén ismétlés az 5. és 7. napon). [10,12,14,1720,87-97]. Lásd az 1. táblázatot, a 9. ábrát és a ClinTrials.gov weboldalon az NCT04523831 vizsgálatot. Gyógyszerkölcsönhatások: lásd fent.
- C-vitamin napi 2x 500 mg és kvercetin napi 2x 250–500 mg

- Cink 75–100 mg/nap (elemi cink);
- Melatonin 10 mg esténként (az optimális dózis ismeretlen) [75].
- D3-vitamin 2000–4000 NE/nap Alternatíva: 0,2 mg kalcidiol. [98]
- Aszpirin 81–325 mg/nap (ha nem ellenjavallt). Az aszpirin gyulladáscsökkentő, antitrombotikus, immunmoduláló és antivirális hatásokkal rendelkezik. [99-101] A trombocita-aktiválódás jelentős szerepet játszik a COVID19-nél előforduló protrombotikus állapot kialakulásában. [102]
- B-vitamin komplex
- *Opcionális:* Famotidin 40 mg napi 2x (veseelégtelenségben szenvedő betegeknél csökkentjük a dózist) [103-109].
- *Opcionális:* Vascepa (Eikozapentaénsav-etilészter) napi 4 g vagy Lovaza (EPA/DHA) napi 4 g; alternatíva: DHA/EPA napi 4 g. A Vascepa és Lovaza tablettákat szájon át, egyben lenyelve kell bevenni, nem szabad őket összetörni, feloldani vagy szétrágni. Az omega-3 zsírsavak gyulladáscsökkentő hatásúak, és fontos szerepet játszanak a gyulladás megszüntetésében. Az omega-3 zsírsavak ezen felül antivirális tulajdonságokkal is rendelkezhetnek. [48,110-113]
- *Opcionális:* Interferon- α/β szubkután, orrspray vagy inhalálás formájában. [114-117] Megjegyzés: a cink erősíti az interferon hatását. [118, 119]
- Tüneteket mutató betegek körében monitorozás ajánlott otthoni pulzoximetriával (tünetmentes hipoxia miatt). Fontos tudatában lennünk az otthoni pulzoximéterek korlátaival, és részesítsük előnyben a validált eszközöket. [120] A nap folyamán ajánlott többször méréseket végezni, és a csökkenő tendenciát az állapotromlás jelének kell tekinteni. [120] Ha a kiinduló érték <94%, azonnali kórházi felvétel indokolt. [121] Az alábbi útmutatást javasoljuk: [120]
 - A mutató- vagy középső ujjat használjuk; kerüljük a lábujjakat és a fülcimpát.
 - Csak azokat az értékeket fogadjuk el, amelyek során az eszköz erős pulzusjelet detektált.
 - 30-60 másodpercig figyeljük meg a kijelzőt, hogy megállapítsuk a leggyakoribb értéket.
 - Arról az ujjról, amelyen a mérést végezzük, távolítsuk el a körömlakkot.
 - A lehűlt végtagokat mérés előtt melegítsük fel.
- *Nem ajánlott:* Hidroxiklorokin (HCQ) A hidroxiklorokin használata erősen ellentmondásos. [122] A jelenlegi legjobb tudományos bizonyítékok szerint a hidroxiklorokinak nincs bizonyított pozitív hatása expozíció utáni profilaxis esetén, a korai tünetes szakaszban és a kórházi ápolásra szoruló betegeknél. [123-141] Figyelembe véve a hidroxiklorokin egyedi farmakokinetikai tulajdonságait, valószínűtlen, hogy a COVID19 fertőzöttek esetében előnyös legyen (5-10 nap múlva éri csak el a megfelelő plazma- és tüdőkoncentrációt). [133,142-144] Végül azt is fel kell ismerni, hogy a hidroxiklorokin használatát széles körben propagáló tanulmányok módszertanilag problémás kutatásokon alapulnak.[145-148]
- *Nem ajánlott:* Szisztémás vagy belélegzett kortikoszteroidok (budezonid). A korai tünetes szakaszban (vírusreplikációs szakasz), a kortikoszteroidok növelhetik a vírusszaporodást és a betegség súlyosságát. [149] Egy COVID19-betegeken elvégzett OpenSAFELY elemzés kimutatta, hogy a nagy dóziszú belélegzett kortikoszteroid növeli az elhalálozás kockázatát krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) és asztmában szenvedő betegeknél. [150] Az inhalációs kortikoszteroidok hatása a pulmonális szakaszban kérdéses, mert a citokinvihar csillapításához szisztémás kortikoszteroidokra van szükség, az inhalált kortikoszteroidoknak pedig kevés szisztémás hatása van.
- *Nem ajánlott:* Azitromicin [151,152]

Enyhébb tüneteket mutató betegek (kórházban):

- Ivermektin: 0,2 mg/kg orálisan az 1. és 3. napon (gyenge válasz esetén ismétlés az 5. és 7. napon). [10,12,14,17-20,87-96]. Fontos megjegyezni, hogy az ivermektinnek antivirális hatása mellett erős gyulladáscsökkentő tulajdonságai is vannak. [153-155] Lásd 1. táblázat és 10. ábra. Gyógyszerkölcsönhatások: lásd fent.
- C-vitamin 500-1000 mg napi egyszer 6 óránként és kvercetin 250–500 mg napi 2x (ha rendelkezésre áll).
- Cink 75–100 mg/nap
- Melatonin 10 mg esténként (az optimális dózis ismeretlen) [75].
- D3-vitamin 20 000–60 000 NE egyszeri p.o. dózis Alternatíva: kalcidiol: 0,2 -0,5 mg. [98] Ezt hetente 20000 D3-vitamin (vagy 0,2 mg kalcidiol) követi a hazabocsátásig. A kalcidiol hatékonyabban felszívódik, gyorsabban eléri a 25OH-D vitaminszintet és háromszor olyan potens, mint a D3-vitamin. [156,157] Fontos azonban megjegyezni, hogy akut helyzetben a D3-vitamin optimális dózisa nem ismert. [158,159] Paradox módon a túl nagy adagok blokkolhatják a D-vitamin-receptort.
- Enoxaparin napi 60 mg. [95,160-173] Megfontolandó a dózis napi egyszer 1 mg/kg-ra emelése (12 óránként) azoknál, akiknél magas D-dimert mértek (a felső határérték három-ötszöröse) vagy növekszik (ld. az Xa monitorozást alább).
- ASA 325 mg (ha nem ellenjavallt). A középsúlyos vagy súlyos koronavírus-fertőzés kifejezett trombocita-aktiválódást eredményez, ami hozzájárul a protrombotikus állapothoz és növeli a gyulladós reakciót. [174-176]
- Metilprednizolon napi egyszer 40 mg 12 óránként; ez napi 80 mg-ra, majd 125 mg-ra emelhető olyan betegeknél, akiknek a tünetei súlyosbodnak és akiknél a C-reaktív protein szintje emelkedik. Most már elsöprő és megkérdőjelezhetetlen bizonyítékokkal rendelkezünk arra nézve, hogy a kortikoszteroidok csökkentik az elhalálozás kockázatát a COVID19 pulmonális fázisában levő betegeknél, vagyis azoknál, akiknek oxigénpótlásra vagy nagyobb mértékű támogatásra van szükségük. [177-189] A belélegzett kortikoszteroidok (budezonid) szerepe nem egyértelmű, és valószínűleg meglehetősen korlátozott.
- B-vitamin komplex
- Famotidin: 40 mg naponta 2-szer (20-40 mg/nap vesekárosodás esetén). [103-109] A famotidin hasznos lehet, amennyiben védi a gyomor nyálkahártyáját, antivirális tulajdonságai vannak és hisztamingátló.
- *Opcionális*: Vascepa (Eikozapentaénsav-etilészter) napi 4 g vagy Lovaza (EPA/DHA) napi 4 g; alternatíva: DHA/EPA napi 4 g.
- *Opcionális*: Remdesivir intravénásan 200 mg telítő dózis, majd intravénásan napi 100 mg 9 napig. [190,191] Ez a gyógyszer a tapasztalatok szerint csökkenti a gyógyulásig eltelt időt (ordinális skála szerint) azoknál a betegeknél, akik kevés oxigénpótlást igényelnek. [191,192] A nemrég publikált SOLIDARITY klinikai vizsgálat alapján ez a hatóanyag nem befolyásolja a mortalitást a kezelt csoport vagy annak bármely alcsoportja esetében. [193] Figyelembe véve ennek a hatóanyagnak a magas költségét, valamint azt, hogy a betegközpontú kimenetelekre nincs jótékony hatása, szerepe igen korlátozottnak látszik. A közelmúltban egy *in vitro* kutatás kifejezett szinergiát mutatott ki a remdesivir és az ivermektin között. [194] Figyelembe véve az ivermektin széles körű antivirális és gyulladáscsökkentő hatását, valamint figyelemre méltó biztonságosságát, ezen eredmények alapján a remdesivirrel kezelt összes betegnek ivermektint is ajánlott felírni.
- Orrkanül (2 l/perc szükség esetén, maximum 4 l/perc); megfontolandó a beteg korai áthelyezése az ITO-ra).
- Kerüljük a nebulizálást és a inhalációs kezelést. Ha szükséges, alkalmazzunk „Spinhalert” vagy adagolószelepes inhalátort és távtartót.
- Ha egyre több légzőszervi tünet, emelkedő oxigénigény és artériás deszaturáció figyelhető meg, KORAI áthelyezés az ITO-ra.

10. ábra: Ivermektin klinikai vizsgálatok metaanalízise (kórházi mortalitás)



Metaanalízis

MATH+ Protokoll (Intenzív osztályra felvett betegek számára) [195,196].

1. **Metilprednizolon** 80 mg telítő dózis, majd napi egyszer 40 mg 12 óránként legalább 7 napig, illetve a ITO-ról való távozásig. Emelkedő CRP vagy romló klinikai státusz esetén a dózist emeljük napi egyszer 80 mg-ra 12 óránként (majd 125 mg-ra 12 óránként), azután csökkentjük a dózist a megfelelő szintre [177-189]. Lökésterápiában metilprednizolon 250-500 mg/nap dózisban alkalmazható, amennyiben szükséges [187]. Ahogyan az 1. ábrán látható, a választandó kortikoszteroid metilprednizolon. Mikor az oxigénterápiát megszüntettük, a metilprednizolont óvatosan, 2 hét alatt építsük le, hogy megelőzzük a visszaesést, ill. a betegség kiújulását. A kortikoszteroidok hatása a rosszul szabályozott immunmarkerekre jól látszik a 11. ábrán [197].
2. **Aszkorbinsav (C-vitamin)** 50 mg/kg napi egyszer 6 óránként legalább 7 napig és/vagy az ITO-ról való távozásig[43,51,52,198-207]. *Megadózisú C-vitamin* adása megfontolandó súlyos állapotú, romló légzési elégtelenséggel bíró pácienseknél, mint végső lehetőség: 25 g C-vitamin 200-500 ml sóoldatban 4-6 óra alatt beadva, 12 óránként, 3-5 napon keresztül; majd 3 g i.v. 6 óránként,összesen 7-10 napon keresztül. <https://www.youtube.com/watch?v=Au-mp6RZjCQ>). A megadózisú C-vitamin biztonságosnak tűnik akut veseelégtelenség és végstádiumú veseelégtelenség esetén. Krónikus veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén a 12,5 g dózis 12 óránkénti adása jó kompromisszumos megoldás lehet [209]. Lankadeva és munkatársai tanulmányában a megadózisú C-vitamin növelte a vese kortikális vérátáramlását és a renális kortikális oxigénszintet; oxalát kristályok jelenlétét nem jelezték [208]. Vigyázzanak a POCT glükóz vizsgálattal (lásd lentebb)! A szájon át történő felszívódást behatárolja a transzportkapacitás, ezért nehéz elérni megfelelő vérszintet per os adagolással. Ennek ellenére, amennyiben intravénás C-vitamin nem elérhető, per os adagolással is elfogadható: 1 g, 4-6 óránkénti adagolással.
3. **Teljes véralvadásgátlás:** Ha nem ellenjavallt, mi a TELJES véralvadásgátlást ajánljuk (ITO-ra kerüléstől) enoxaparinnal, tehát 1 mg/ttkg s.c. 12 óránként (dózismódosítás szükséges, ha a kreatinin kiválasztása < 30 ml/perc). Azon betegekben javasolt, akik D-dimer szintje meghaladja a normál érték felső határának 3-5-szörösét és azokban, akiknek D-dimer szintje emelkedő tendenciát mutat. Ha a kreatinin kiválasztása < 15 ml/perc, heparin javasolt. Az összes többi ITO-s betegnek közepes dózisú antikoagulációt javasolunk; enoxaparin: 0,5 mg/kg 12 óránként. Míg megfigyeléses tanulmányok úgy sejtették, hogy a teljes antikoaguláció csökkenti a COVID19 miatt kórházban kezelt betegek mortalitását [160,162,163,165,173,210]., a **NIH ACTIV** antikoagulációs vizsgálat az előnyök hiánya miatt nemrég beszüntette a kritikus állapotú betegek bevonását. Amíg ezen tanulmány részletei és eredményei függőben vannak, mi a TELJES antikoagulációt javasoljuk a mikro -és makrovaszkuláris trombózis tekintetében legmagasabb kockázatú betegeknek. Nem észleltünk fokozott vérzéshajlamot azon betegeknél, akiket a teljes MATH+ protokoll szerint kezeltünk. Felhívjuk a figyelmet, hogy a COVID19 vasculitist okoz (fokozott vérzéshajlammal) és mind a kortikoszteroidok, mind a C-vitamin mérséklék az érsérülést. Továbbá a C-vitamin az egyik előfeltétele a kollagén szintézisnek és a C-vitamin hiány vérzéshajlammal jár[51,52]. Ez azért is fontos, mert a legtöbb COVID19 betegben a C-vitamin szintje kimutathatatlan[211-213]. A vesén át történő kiválasztás fokozódása miatt lehetséges, hogy a betegeknél a standard dózisú LMWH ellenére is csökken az anti-Xa aktivitás[214]. Ezen oknál fogva javasoljuk az anti-Xa aktivitás monitorizálását, célként meghatározva a 0,6-1,1 NE/ml anti-Xa szintet, hogy elkerüljük mind az aluldozozás, mind az excesszív antikoagulálás kockázatát.

Megjegyzés: A csökkenő O₂-szaturáció és a kiegészítő oxigénterápia igénye esetén el kell kezdeni a gyulladáscsökkentő kezelést. (lásd 2. ábra)

Megjegyzés: Ha túl korán állítjuk le az aszkorbinsav és a kortikoszteroidok adását, visszacsapási (rebound) hatás alakulhat ki és ez állapotrosszabbodáshoz vezethet.

További terápiás lehetőségek

4. **Kifejezetten ajánlott:** Ivermektin: 0,2 mg/kg az 1. és 3. napon; gyenge válasz esetén ismétlés az 5. és 7. napon (lásd fentebb) [14,17-19,87,90-97,153-155,215-221]. Ne felejtjük, hogy az ivermektinnek erős antivirális és gyulladáscsökkentő hatása van. Lásd 1. Táblázat és 10. ábra
5. Melatonin 10 mg esténként (az optimális dózis ismeretlen).
6. Kalcidiol: 0,2 -0,5 mg (25OH D vitamin) [98]. Ezt heti 0,2 mg kalcidiol követi a hazabocsátásig. Ha a kalcidiol nem elérhető, D3-vitamin (kolekalciferol) pótlás javasolt 20 000-60 000 NE egyszeri orális dózisban, majd 20 000 NE hetente, a kórházból történő elbocsátásig. Napokba telik, míg a D3-vitamin 25-OH D-vitammá alakul[222]; ez magyarázhatja a D3-vitamin hatástalanságát súlyos COVID19-betegségben [223].
7. Tiamin: 200 mg napi egyszer i.v. 12 óránként, 3-5 napon keresztül, majd 200 mg naponta [224-229]. A tiamin szerepet játszhat a citokinvihar csillapításában [225].
8. ASA 325 mg. A koronavírus-fertőzés kifejezett trombocitaaktiválódást eredményez, ami hozzájárul a súlyos protrombotikus állapothoz és fokozza a gyulladást [174-176]. A szignifikáns vérzés kialakulásának rizikója fokozott azon betegeknél, akik ASA-t és heparint is kapnak, ezért az ASA adása nem javasolt azon betegeknél, akiknél magas a vérzési kockázat. Egyidejűleg a betegeknél famotidin adandó (lásd lent).
9. B-vitamin komplex;
10. Magnézium: 2 g i.v. a magnézium szintet 2,0 és 2,2 mmol/l között tartani [84]. Előzzük meg a hipomagnezémiát (mely fokozza a citokinvihart és megnyújtja a QTc-t) [230-232].
11. Famotidin: 40 mg naponta kétszer (20-40 mg/nap vesekárosodás esetén) [103-109].
12. *Opcionális:* Doxiciklin: 100 mg naponta 5 napig. A doxiciklin széles spektrumú antibiotikum, amely ivermektinnel kombinálva erősíti annak antivirális és gyulladáscsökkentő hatását [21,88,93,233].
13. *Opcionális (Súlyos esetekben megfontolandó).* Szerotonin antagonisták. A trombocitaaktiválódás szerotonin felszabadulást okoz, amely hozzájárulhat a citokinvihar kialakulásához [234]. Ezért a szerotonin-receptor blokkoló ciproheptadin 4-8 mg napi egyszer p.o. 6 óránként megfontolandó.
14. *Opcionális:* Atorvasztatin: 80 mg/nap; A sztatinoknak pleotrópiás gyulladáscsökkentő, immunmoduláns, antibakteriális és antivirális hatása is van. Ezen kívül csökkentik a PAI-1 (plazminogén aktivátor inhibitor 1) expresszióját. A szimvasztatin csökkenti a mortalitást a hiperinflammatorikus ARDS fenotípus esetében [235]. Az előzetes adatok arra utalnak, hogy az atorvasztatin javíthatja a kimenetelt COVID19-betegeknél [236-240]. A számos gyógyszerinterakció miatt a szimvasztatin használata kerülendő.
15. *Opcionális:* Vascepa, Lovaza vagy DHA/EPA (dokozahexaénsav/eikozapentaénsav) 4 gramm naponta (lásd fentebb).
16. *Nem ajánlott:* Az eddigi legpontosabb információk szerint az azitromicin használata minimális előnnyel jár a koronavírussal fertőzött betegeknél[151, 241, 242].
17. *Nem ajánlott:* Remdesivir. A gyógyszer alkalmazása a betegség ezen stádiumában nem jár előnnyel.
18. *Nem ajánlott:* Konvaleszcens plazma [243, 244] vagy monoklonális antitestek [245].
19. *Nem ajánlott:* Tocilizumab. Öt randomizált, kontrollált vizsgálat sem talált klinikai előnyt a tocilizumab tekintetében [246-250]. Figyelembe véve az IL-6 inhibitorok hatását a rosszul szabályozott gyulladást mediátorokra, ez az eredmény egyáltalán nem meglepő (Lásd 11-es ábra) [194].
20. Széles spektrumú antibiotikum használata abban az esetben, ha a prokalcitonin szintek és légúti tenyésztés (nem bronchoszkópiás mintavétel) alapján szekunder bakteriális pneumóniát feltételeznek. A hiperinflammáció és immunszuppresszió paradox együttes jelenlétének következtében (a HLA-DR jelentős csökkenése CD14 monocitákon, T-sejt diszfunkció, valamint csökkent CD4 és CD8 sejtszám) nem ritkák a szekunder bakteriális és gombás infekciók (Candida

és Aspergillus fajok) [251-253]. Bár az alacsony CD4 szám jellemző a súlyos SARS-CoV-2-fertőzésben, PJP (Pneumocystis jiroveci) fertőzést eddig nem írtak le, ezért erre profilaxis nem szükséges.

21. Törekedjünk az *euvolémiára* (ez nem non-kardiogén tüdőödéma). Az elhúzódó influenzaszerű tünetek (6-8 nap) következtében a betegek folyadékhiányban szenvedhetnek. 500 ml Ringer-laktát bólusokkal történő óvatos rehidráció indokolt lehet, ideális esetben noninvazív hemodinamikai monitorozás mellett. A diuretikumok kerülendők, kivéve ha a páciensnek nyilvánvaló intravaszkuláris folyadéktöbblete van. Kerüljük a hipovolémiát!
22. Noradrenalin korai alkalmazása hipotenzió esetén. Fontos azonban kiemelni, hogy nem komplikált COVID19-betegségben a citokinvihar ellenére a vasodilatatív sokk kifejezetten ritka (amikor nem alakul ki bakteriális szepszis). Ennek hátterében az állhat, hogy a vasodilatatív sokk kialakulásában fontos szerepet játszó TNF- α szintje itt csak minimálisan emelkedett.
23. Légzéstámogatás eszkalálása lépésekben; **Próbáljuk meg elkerülni az intubációt, amennyiben lehetséges** (lásd 12. ábra)
 - Fogadjuk el a „permisszív hipoxémiát” (tartsuk az O₂-szaturációt 84 % felett); alacsony artériás O₂ szaturációval rendelkező betegeknél kövessük a vénás laktát szintet és centrális vénás O₂ szaturációt (ScvO₂)
 - Orrkanül: 1–6 liter/perc
 - Magas áramlású orrkanül (HFNC): akár 60-80 liter/perc
 - Flolan (epoprosztenol) inhalációs próba;
 - Kísérjük meg a hasra fordítást (kooperatív hasra fordítás) [254, 255]
 - Intubáció ... gyakorlott szakember által, rapid szekvenciális intubálás (RSI). Zacsóval kiegészített védőöltözet nem javasolt, teljes egyéni védőfelszerelés (PPE) szükséges. Crash. ill. sürgősségi intubálás kerülendő.
 - Térfigatvédő lélegeztetés; a legalacsonyabb munkanyomás és PEEP, amennyire lehetséges. Tartsuk a munkanyomást 150 mmH₂O alatt.
 - Közepes mélységű szedáció, hogy megelőzzük az autoextubációt; • Flolan (epoprosztenol) inhalációs próba;
 - Hasra fektetés.

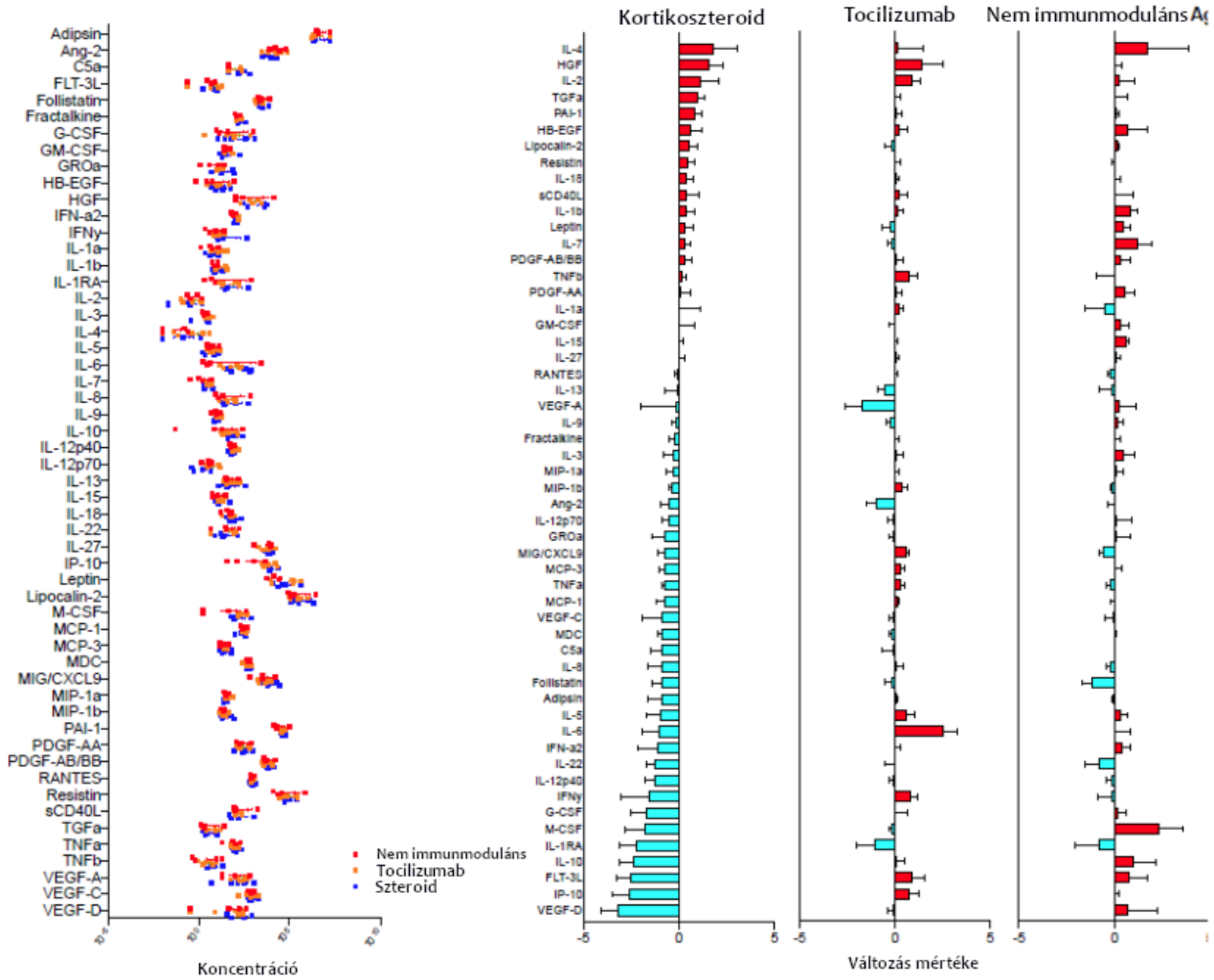
Széles körben elterjedt aggály, hogy a HFNC használata megnöveli a vírusátvitel kockázatát. Ezt a félelmet azonban semmi nem bizonyítja. A HFNC jobb választás, mint az intubáció és gépi lélegeztetés, a beteg és az egészségügyi ellátórendszer számára egyaránt. CPAP/BiPAP lélegeztetési mód bizonyos betegeknél alkalmazható, különösen COPD akut fellángolása vagy szívelégtelenség esetén.

A COVID19-betegek egy csoportjánál nagyon gyorsan következik be állapotromlás. Ezeknél a betegeknél szükségessé válhat az intubáció és a gépi lélegeztetés.

2. Táblázat: A metilprednizolon, dexametazon és hidrokortizon összehasonlítása kezelendő betegszám (NNT) alapján

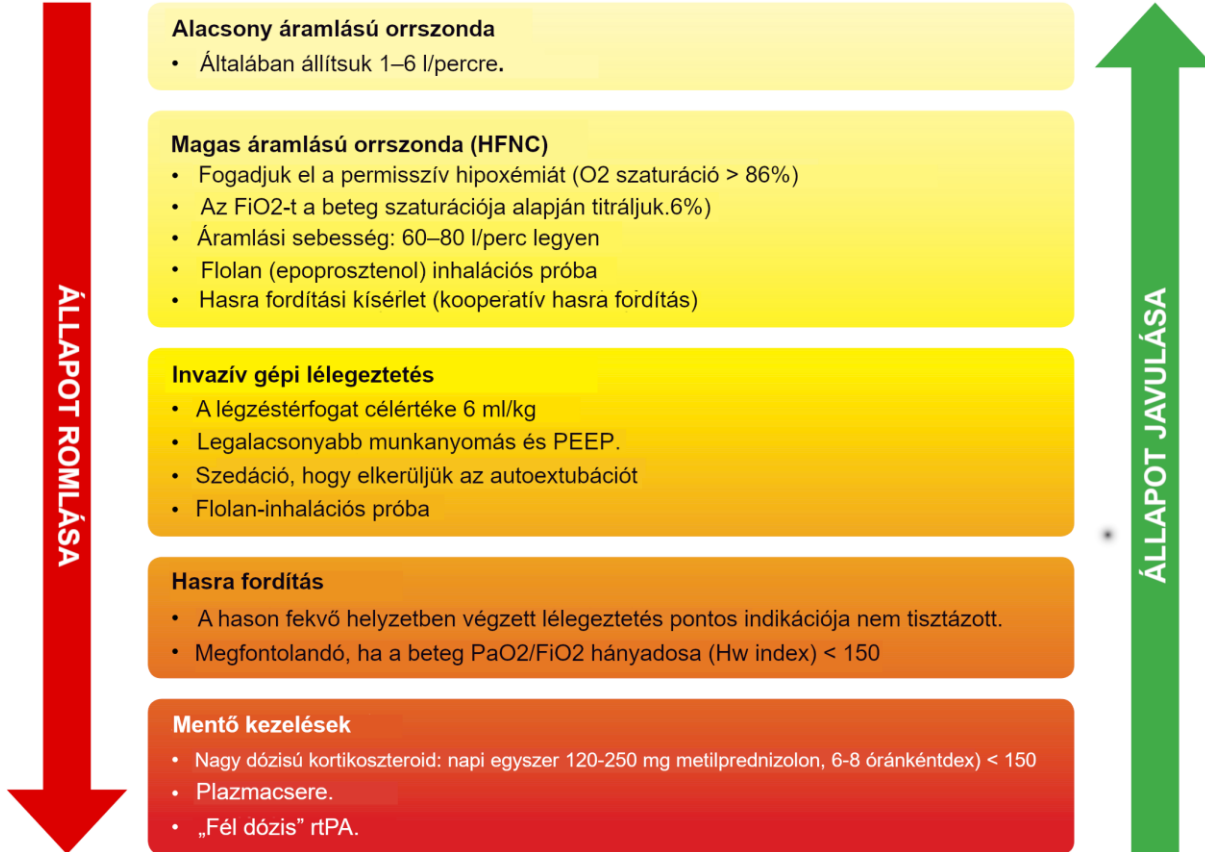
COVID19-BEN ALKALMAZOTT KORTIKOSZTEROID TERÁPIÁVAL KAPCSOLATOS MEGJELENT RCT-K/-KOHORSZVIZSGÁLATOK	ABSZOLÚT KÜLÖNBSÉG A HALÁLOZÁSI RÁTÁBAN (kezelt csoport vs kontrollcsoport)	BECSÜLT KEZELENDŐ BETEGSZÁM EGY ÉLET MEGMENTÉSE ÉRDEKÉBEN
METILPREDNIZOLON - KÓRHÁZI BETEGEK (Edalatifard és mtsai, Irán)	5,9% vs. 42,9%	2,7
METILPREDNIZOLON - ITO BETEGEK (Salton és mtsai, Olaszország)	7,2% vs. 23,3%	6,2
METILPREDNIZOLON - KÓRHÁZI BETEGEK (Fadel és mtsai, Amerikai Egyesült Államok)	13,6% vs. 26,3%	7,8
METILPREDNIZOLON - ARDS BETEGEK (Wu C és mtsai, Kína)	46,0% vs. 61,8%	6,3
METILPREDNIZOLON - oxigénterápiát igénylő betegek — (Fernandez-Cruz, Spanyolország)	13,9% vs. 23,9%	10,0
CoDEX - DEXAMETAZON - GÉPI LÉLEGEZTETÉS	56,3% vs. 61,5%	19,2
HELYREÁLLÍTÁSI VIZSGÁLAT (DEXAMETAZON)	OXIGÉNTERÁPIÁT IGÉNYLŐ BETEGEK	23,3% vs. 26,2%
	GÉPI LÉLEGEZTETÉST IGÉNYLŐ BETEGEK	29,3% vs. 41,1%
HIDROKORTIZON-CAPE (közösségben szerzett tüdőgyulladás értékelése)-COVID - ITO betegek (Dequin és mtsai, Franciaország)	14,7% vs. 27,4%	7,9
HIDROKORTIZON - REMAP-CAP - ITO betegek	28% vs. 33%	20,0

11. ábra A keringő, COVID19-hez kapcsolódó biomarkerek összehasonlítása az immunmoduláns terápiaira adott válasz tekintetében [197].



11. ábra A keringő, COVID19-hez kapcsolódó biomarkerek összehasonlítása az immunmoduláns terápiaira adott válasz tekintetében [197].

12. ábra Általános légzéstámogatási séma COVID19-betegeknél
Amennyiben lehetséges, kerüljük az intubációt!



24. Mentő kezelések

- Nagy dózisu b6lus kortikoszteroid: 250-1000 mg/nap metilprednizolon [185, 187].
- Plazmacsere [256-262]. Megfontoland6, ha a betegn6l kortikoszteroid-ter6pia ellen6re progressz6v oxigeniz6ci6s zavar 6ll fenn valamint s6lyos MAS (makrof6g-aktiv6ci6s szindr6ma) megl6tekor. Ak6r 5 csere is sz6ks6ges lehet. Friss fagyasztott plazma sz6ks6ges a cser6hez; a „j6 alkot6elemek” visszaad6sa fontosabbnak t6nik, mint a „rosszak” elt6vol6t6sa.
- S6lyos 6llapot6 betegekn6l, 6s mint ment6kezel6s megfontoland6 megad6zisu C-vitamin ad6sa: 25 g C-vitamin 200-500 ml s6oldatban 4-6 6ra alatt, napi 2x, 3-5 napon kereszt6l; majd napi egyszer 3 g i.v. 6 6r6nk6nt, 7-10 napon kereszt6l [208, 209]. (l6sd m6g <https://www.youtube.com/watch?v=Aump6RZjCQ>)
- Nagy holtt6r ventil6ci6ban, azaz, amikor magas a PaCO₂ az adekv6t l6gz6si perct6rfogat ellen6re, megfontoland6 „f6l d6zis rTPA” ad6sa a t6d6 mikrovaszkul6ris kering6s6nek jav6t6s6ra. 25 mg tPA 2 6ra alatt beadva, majd 25 mg tPA inf6zi6ban a k6vetkez6 22 6ra alatt, de a d6zis ne haladja meg a 0,9 mg/kg-t, ezt k6vet6en alkalmazunk teljes antikoagul6ci6t [263, 264].
- NO-inhal6ci6 (vagy epoprosztenol) 6s intrav6n6s almitrin (10-16 ug/kg/perc) kombin6ci6ja. NO-inhal6ci6 (szelekt6v pulmon6lis vazodilat6tor) 6s almitrin (specifikus pulmon6lis vazokonstriktor) kombin6ci6ja jav6thatja a kifejezett V/Q (ventil6ci6s/perfuzi6s) ar6nytalans6got a s6lyos COVID19 t6d6gyullad6sban szenved6 betegekn6ben [265-268].
- ECMO [269, 270]. A „tipikus ARDS”-sel ellent6tben a COVID19-betegek nem jutnak el javul6si f6zisba. A koronav6rusos betegekn6ben ink6bb s6lyos fibroproliferativ f6zis, 6s l6legeztet6g6pt6l val6 f6gg6s alakul ki. Ezekn6l a betegekn6l az ECMO val6sz6n6l6g kevésb6 c6lravezet6. Az ECMO a s6lyos, egyszeri el6gtelens6g (t6d6) eset6n viszont jav6thatja a t6l6l6st, amennyiben a kezel6st az intub6ci6t k6vet6 7 napon bel6l megkezdik [271].

Ment6 kezel6sek nem bizony6tott el6ny6kkel vagy el6ny6k n6lk6l.

- Konvaleszcens sz6rum/monoklon6lis antitestek: N6gy randomiz6lt, kontroll6lt vizsg6latnak sem siker6lt igazolnia a konvaleszcens sz6rum klinikai el6nyeit [243,244,272,273]. Az Eli Lilly felf6ggesztette az ACTIV33 klinikai vizsg6latot, mert az alkalmazott monoklon6lis antitest nem mutatott klinikai el6nyt a k6rh6zban kezelt betegekn6l [274]. Figyelemrem6lt6, hogy az egyetlen randomiz6lt, kontroll6lt vizsg6lat, amelynek siker6lt bizony6tani a rekonvaleszcens plazma hat6konys6g6t fert6z6 betegs6gben, t6bb, mint 40 6ve k6sz6lt az argentin hemorr6gi6s l6z kezel6s6vel kapcsolatban [211]. Tov6bb6 6rtelmetlennek t6nik SARS-CoV-2 v6rusellenes antitestet adni akkor, amikor a v6rus m6r HALOTT (pulmon6lis f6zis). Valamint az IgG nagy feherje, amely kevésb6 penetr6l a sz6vetekbe, 6s val6sz6n6tlen, hogy el6ri a mukoz6lis immunit6s kialakul6s6hoz sz6ks6ges szubmukoz6lis koncentraci6t [275]. V6gezet6l a COVID19 okozta t6d6betegs6g immunmedi6lt, ez6rt konvaleszcens plazm6val paradoxnak t6nhet az antitestv6lasz fokoz6sa [276].
- A Janus-kin6z inhibitorok cs6kkentik a citokin expresszi6t, 6gy szerepet j6tszhatnak ebben a betegs6gben. [277-279] A baricitinib 6s a remdesivir kombin6ci6j6nak hat6sa tiszt6zatlan [280].
- Progressz6v fibr6zisban szenved6 betegekn6l az antifibrotikus 6s kortikoszteroid ter6pia kombin6l6sa megfontoland6 [281-284]. Kiemelend6, hogy a MATH+ protokoll gy6gyszereit6l elt6r6en, a pirfenidon 6s nintedanib is 6sszetett mell6khat6sokkal 6s gy6gyszerk6lc6nhat6sokkal b6r, 6gy fel6r6suk ezen gy6gyszerek haszn6lat6ban tapasztalt pulmonol6gusok feladat6nak kellene lenni.
- CVVH/D citokin abszorbe6l6 filterekkel [285,286]. 6gy t6nik, ennek a kezel6si strat6gi6nak nagyon korl6tozott szerepe van.

Makrof6gaktiv6ci6s szindr6ma (MAS) kezel6se

- A betegek egy csoportj6ban MAS alakul ki, ez legink6bb a s6lyos 6llapot6 betegeket 6rinti [287]. B6r a COVID19-ben kialakul6 MAS patofiziol6gi6ja tiszt6zatlan, 6gy t6nik, hogy ennek h6tter6ben a SARS-CoV-2 induk6lta gyullad6s

aktiváció és megnövekedett IL-18 termelés, valamint emelkedett GM-CSF és INF γ termelés áll [288-291]. Az IL-1 és IL-6 szerepe a MAS patogenezisében tisztázatlan.

- Diagnosztikusnak tekinthető MAS-ra, ha a ferritinszint magasabb, mint 4400 ng/ml. Emelkedő GOT/GPT, CRP és progresszív többszervi elégtelenség jelenléte is diagnosztikus jelentőségű [292].
- „Magas dózisu kortikoszteroidok”. Metilprednizolon: 120 mg 6-8 óránként, legalább 3 napig, azután csökkentés a ferritin, CRP, GOT/GPT szintek alapján. A ferritin szintjének legalább 15%-os mérséklődését követően csökkenthető a kortikoszteroid dózisa.
- Plazmacsere megfontolandó.
- Az IL-1 (Anakinra) és INF γ (emapalumab) gátlás szerepe még tisztázatlan. (NCT04324021).

25. Monitorozás

- Felvételkor: Prokalcitonin (PCT), CRP, BNP, troponin szintek, ferritin, neutrofil-limfocita arány, D-dimer és magnézium. A CRP és a D-dimer fontos prognosztikai faktorok [293]. A PCT elengedhetetlen az egyidejűleg fennálló bakteriális tüdőgyulladás kizárásához [294].
- Naponta: *CRP, ferritin, D-dimer és PCT*. A CRP és ferritin szorosan követi a betegség súlyosságát (bár a ferritin kissé később változik, mint a CRP). A korai magas CRP érték szorosan korrelál a tüdőérintettség fokával és a CT-lelettel [295].
- Ha a beteg i.v. C-vitamint kap, az Accu-Chek™ betegágy melletti vércukorszint-monitor hamisan magas glükóz értékeket mér. Ezért, hogy pontos értéket kapjunk, laboratóriumi glükózsztint-meghatározás ajánlott [296,297].
- Az intenzív osztályra történő felvételkor a CT vizsgálat hasznos a szervülő tüdőgyulladás súlyosságának/kiterjedésének megítélésében [298], illetve az Ichikado érték meghatározásában [299, 300]. További mellkas röntgen és mellkasi ultrahang vizsgálatok elvégzése klinikai indikáció alapján javasolt.
- Echokardiográfia elvégzése a klinikum alapján; a betegekben kialakulhat súlyos szeptikus kardiomiopátia és/vagy COVID19 miokarditisz [301,302].

26. ITO utáni kezelés

- Enoxaparin 40–60 mg s.c. naponta;
- Metilprednizolon 40 mg naponta, majd óvatosan csökkentjük, követve a CRP- szintet és az oxigénigényt. Amikor kiegészítő oxigén már nem kell, a szteroidot lassan, 2 hét alatt építjük le, hogy megelőzzük a visszaesést. C-vitamin 500 mg p.o. napi 2x.
- Melatonin 3–6 mg esténként.
- Vascepa, Lovaza vagy DHA/EPA (dokozaheptaénsav/eikozapentaénsav) 4 g naponta. (a gyulladás megszüntetése miatt fontos)

27. Kórházi elbocsátást követő kezelés

- A hazabocsátást követően a betegeknek fokozott kockázata van tromboembóliás események kialakulására [303]. Magas kockázatú betegek esetén elnyújtott trombózisprofilaxis (DOAC) adása megfontolandó. A rizikófaktorok a következők: [304].
 - Emelkedett D-dimer (a felső határérték 3-szorosánál nagyobb)
 - Emelkedett CRP (a felső határérték 2-szeresénél nagyobb) [305].
 - Kor >60 év

iv. Elhúzódó immobilizáció

- b. **A poszt-COVID19 szindróma** jellemzője az elhúzódóan jelenlévő rossz közérzet, fejfájás, fáradékonyság, ízületi fájdalom, nehézlégzés, mellkasi fájdalom és kognitív funkciózavarok [306-311]. A betegek megközelítően fele tapasztal elhúzódó panaszokat a COVID19 fertőzés után. A post-COVID19 szindróma még hónapokkal az akut infekciót követően is fennállhat, és majdnem a betegek fele számol be életminőség-romlásról. A neurológiai tünetek a súlyos COVID19-betegségben gyakori mikro- és makrovaszkuláris trombózisok következményei lehetnek [287]. A fertőzést követően 3 hónappal készült koponya MRI felvételeken a betegek 55%-ában mikrostrukturális változások ábrázolódnak [312]. Hasonlóan a septicus sokkból felépült páciensekhez [313], az emelkedett pro- és anti-inflammatorikus citokinekkal jellemezhető, akár több hónapig elhúzódó immunzavar hozzájárulhat a post COVID19 szindrómához. Következésképpen hazabocsátás előtt nézzünk CRP-t, és ha emelkedett, fokozatosan csökkentett adag kortikoszteroid adása megfontolandó. Meg kell jegyeznünk, hogy akárcsak az omega-3 zsírsavakról, a kortikoszteroidokról is bizonyították, hogy emelik a gyulladást csökkentő lipidek, többek között a Protectin D1 és a Resolvin D4 expresszióját [314]. A következő beavatkozások még megfontolandóak:
- i. Az utóbbi időben az ivermektin post-COVID19 szindróma kezelésében betöltött szerepéről számoltak be [312]. Az ivermektin gyulladáscsökkentő tulajdonságai állhatnak ennek az előnynek a hátterében.
 - ii. Vascepa, Lovaza vagy DHA/EPA (dokozahexaénsav/eikozapentaénsav) napi 4 g adása a resolvin termelés beindításával járul hozzá a gyulladás megszüntetéséhez [112, 113].
 - iii. Atorvasztatin 40 mg i.v. naponta. (fokozza a resolvin szintézist) [315]. Melatonin folytatása.
 - v. Multivitamin adása adekvát mennyiségű D-vitaminnal.
- c. **COVID19 utáni tüdőfibrózis.** A koronavírus pneumóniából felgyógyult betegek közül ismeretlen számban tüdőfibrózis alakul ki, ami aktivitáscsökkenéssel jár. Ezeket a betegeket tüdőfibrózisban jártas tüdőgyógyászhoz kell küldeni. Az antifibrotikus terápiának szerepe lehet ezen betegek kezelésében, [281-284]. bár további adatok szükségesek, mielőtt ezt a kezelést szélesebb körben ajánljuk.

A mentális egészség megtartása és a félretájékoztatási világválság elkerülése

„A félretájékoztatás lehet a legfertőzőbb dolog a koronavírussal kapcsolatban”.

Dr. Tedros, a WHO Főigazgatója

- **A közösségi médiában terjesztett pánik és a félrevezető információk gyorsabban terjednek, mint maga a járvány. Mit tehetünk?**
 - Amennyire lehetséges, kerüljük a közösségi médiát, a túlzott közösségi média használat fokozott szorongáshoz és depresszióhoz vezethet [316].
 - A híreket/információkat hiteles forrásból szerezzük be (ha találunk megfelelőt), valamint fordítsunk időt az információk ellenőrzésére.
 - Az emberek fals információkat osztanak meg a koronavírusról, részben, mert megosztáskor egyszerűen nem gondolják át, hogy a tartalom vajon pontos-e [317].
 - Maradjunk kapcsolatban a pozitív emberekkel. Távolról!
 - Legyen tervünk, hogyan tartjuk a kapcsolatot a családdal és a barátokkal.
 - Fedezzük fel a pozitív befolyásolókat... kerüljük a többi „aggodalmaskodót”
 - Az izoláció felerősítheti a szorongó/aggodalmaskodó gondolatokat.

- Sugározzunk mások felé *reményt, emberiséget és kedvességet*.
 - Keressük szakember segítségét, ha a szorongás uralhatatlanná válik.
-
- **Vegyük számba azokat a dolgokat, amelyeket befolyásolhatunk**
 - VISELJÜNK MASZKOT, mikor másokkal találkozunk.
 - Tartsuk a közösségi távolságtartás szabályait, álljunk/üljünk 1,5 méterre egymástól.
 - Kerüljük a zsúfolt helyeket.
 - Beteg személyekkel ne találkozzunk!
 - Ne menjünk dolgozni vagy iskolába, ha betegek vagyunk.
 - Törődjünk magunkkal.
 - **Kielégítő alvás, kiegyensúlyozott étrend, rendszeres testmozgás**
 - **Éber jelenlét (mindfulness)/meditáció/relaxáció**



Az I-MASK és a MATH+ kezelési protokollok alapelvei

Ez rendkívül összetett betegség, melyet számos felderítésre váró rejtély övez. Azonban ezek között számos elképzelés akad, amelyek kulcsfontosságúak a „kezelhető betegség” kezelésében.

1. A betegek számos különböző fázison (klinikai szakaszon) mennek át. Az egyes fázisok kezelése különböző... Ez kritikus fontosságú (lásd 1. és 2. ábra).
2. Az antivirális kezelés valószínűleg csak a virális replikációs fázisban lesz hatásos, míg a gyulladáscsökkentő terápia várhatóan a pulmonális fázisban és esetleg a COVID19 utáni fázisban is hatásos lesz. Bár a remdesivir nem specifikus antivirális szer, amely az RNS-vírusokat célozza meg, valószínű, hogy kimondottan a SARS-CoV-2 megcélzására tervezett szereket fejlesztenek majd ki.
3. A SARS-CoV-2 PCR a teljes vírus kimutatását követően legalább 2 hétig pozitív marad (tenyésztéssel, lásd 3. ábra). Azok a betegek, akik a pulmonális fázisba kerülnek, általában még PCR-pozitívak a vírusszaporodás megszűnte ellenére is (ezért kevésbé valószínű, hogy fertőzőek lennének).
4. Mivel nem tökéletes a PCR-vizsgálat érzékenysége, a pulmonális fázisba kerülő betegek 20%-a PCR-negatív lesz (még ismételt tesztelés esetén is). A tünetek megjelenésekor a PCR a betegek körülbelül 60%-ánál lesz pozitív; a maximális pozitivitási ráta a (fertőzés utáni) 8. napon van, amikor a betegek 80%-a pozitív (lásd 3. ábra) [318].
5. A tüneteket mutató betegek valószínűleg egy szűkös időtartamig, 2-3 nappal a tünetek megjelenése előtt és legfeljebb 6 nappal a tünetek megjelenése után lehetnek fertőzőek (lásd 3. ábra) [319].
6. Fontos felismerni, hogy a COVID19-betegeknek számos fenotípusa van, amelyek valószínűleg az inokulum méretétől és a vírusterheléstől, a genetikai heterogenitás mutációjától és a polimorfizmusoktól, a biotípusoktól, a vércsoporttól, a nemtől és az androgén státusztól, az életkortól, a rassztól, a BMI-től (túlsúly), az immunológiai és táplálkozási állapottól, valamint társbetegségektől függenek [180,320-330]. A kimutatott fenotípus meghatározza a prognózist és hatással van a kezelés optimális megközelítésére. Figyelemre méltó, hogy a túlsúly és a növekvő BMI kritikus prognosztikai tényezők. Ez összefüggésben lehet azzal, hogy a zsigeri zsírban több ACE-2-receptor található, mint a tüdőben [331].
7. A pulmonális fázist immun-diszreguláció [277,279,287,290,291,323,332-341], pulmonális mikrovaszkuláris sérülés (vaszkulopátia) [287,341-344], az alvadás aktiválódása és prokoaguláns állapot, valamint a szervülő tüdőgyulladás tulajdonságai jellemzik [298,345].
8. Az endoteliális károsodás, valamint a veleszületett és az adaptív immunválasz kiegyensúlyozatlansága rendellenes makrofág-aktivációval, központi szerepet játszik a súlyos COVID19-betegség patogenezisében [287].
9. Ahogy a betegek egyre jobban csúsznak bele a pulmonális fázisba, a betegséget egyre nehezebb visszafordítani. Ennek kettős következménye van.
 - a. **A (pulmonális fázis) korai kezelése ELENEDHETETLEN a jó kimenetelhez.**
 - b. A késői pulmonális fázisban végzett kezelés során szükséges lehet a kortikoszteroidok adagjának emelése, valamint a mentőmódszerek alkalmazása (pl. plazmacsere) is. Azonban azoknál a betegeknél, akik a késői pulmonális fázisban vannak, a betegség már átfordulhatott az irreverzibilis fibroproliferatív fázisba.
10. A COVID19 pulmonális fázisa kezelhető betegség; nem helyénvaló a kezelést kizárólag a „szupportív kezelésre” korlátozni. Továbbá valószínűtlen, hogy majd lesz egy „csodaszer” a súlyos COVID19-betegség kezelésére. A betegeket sokkal inkább többféle gyógyszerrel/beavatkozással kell majd kezelni, amelyek szinergista és egymást átfedő biológiai hatásokkal bírnak. Az újrapozicionált, FDA-engedéllyel rendelkező, biztonságos, olcsó és „könnyen” hozzáférhető gyógyszerek valószínűleg jelentős terápiás hatást gyakorolnak erre a betegségre. A COVID19 óriási hatással van a közepes és alacsony jövedelmű országokra; ezek az országok nem engedhetik meg maguknak a drága, nem generikus gyógyszereket.
11. A COVID19 tüdőbetegségben végzett képalkotó vizsgálatok és kórtani leletek a másodlagos szervülő tüdőgyulladásra (és nem az ARDS-re) jellemzőek [298 346 347].

12. **EZ NEM ARDS** (legalábbis kezdetben), hanem inkább szervülő tüdőgyulladás. A kezdeti pulmonális fázis nem hasonlít ARDS-re, nem tűnik ARDS-nek, és nem is ARDS [348-350]. A tejüveg infiltrátumok perifériásak és foltos elrendezésűek [346], és nem hasonlítanak a „tipikus ARDS” -nél tapasztalt dependens területek konszolidációira (szivacs/babatüdő) [351]. Az extravaszkuláris tüdővíz index (EVLWI) normális vagy csak kissé emelkedett; ez definíció szerint kizárja a nem kardiogén tüdőödémát (ARDS). A tüdőcompliance normális (ez kizárja az ARDS-t). A betegek PEEP ingerekre nem reagálnak. Rendkívül veszélyes megközelítés, ha a betegeket úgy kezelik, mintha ARDS-ük lenne. A hipoxia egy súlyos ventilációs/perfúziós aránytalansággal járó szervülő tüdőgyulladás következménye, valószínűleg mikrovaszkuláris szűkület, trombózis és vazoplégia következtében.
13. A pulmonális fázis (MATH +) kezelési alapelemei a gyulladáscsökkentő szerek alkalmazása a „citokinviharok” csillapítására antikoagulációval együtt, ami korlátozza a mikrovaszkuláris és makrovaszkuláris véralvadást, továbbá a kiegészítő oxigénterápia a hipoxia leküzdésére.
14. Az ivermektin rendkívül hatásos gyógyszerre vált a COVID19 megelőzésében és kezelésében. Az ivermektin gátolja a víruszaporodást és erős gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal rendelkezik. A nyilvánosságra hozott klinikai adatok (ideértve az RCT-eket is) arra utalnak, hogy az ivermektinnek fontos klinikai előnye lehet a betegség különböző szakaszaiban, mint az expozíció előtti profilaxisban, a posztexpozíciós profilaxisban, a tüneti és a pulmonális szakaszban egyaránt [14,17-19,87,9096,153-155,215-221,352]. Az ajánlott dózisokban az ivermektin rendkívül biztonságos és hatásos a SARS-CoV-2 ellen (lásd 1. táblázat, valamint 8. és 10. ábra). Azonban, ahogyan a fentiekben megjegyeztük, fennáll a komoly gyógyszerkölcsönhatás lehetősége.
15. A COVID19 tüdőfázisát a HOSSZÚ IDEIG TARTÓ immun-diszreguláció jellemzi, amely hetekig, vagy akár hónapokig is eltarthat. A gyulladáscsökkentő szerek korai vagy hirtelen elhagyása valószínűleg a gyulladás visszacsapását eredményezi [353].
16. A SARS-CoV-2, az összes többi légzőszervi vírushoz hasonlóan serkenti a citokinek és a kemokinek expresszióját, ugyanakkor csökkenti az alfa-interferon expresszióját (a gazda elsődleges antivirális védekező mechanizmusa) [131,155]. Az alacsony veleszületett antivirális védekezés és a magas proinflammatorikus mediátorok hozzájárulnak a folyamatos és egyre súlyosbodó tüdőszélesítéshez.
17. Azok a betegek, akiknél a citokinvihar nem „csillapodik”, a „H fenotípusba” kerülnek, amelyet rossz tüdőcompliance, súlyos oxigenizációs zavar és PEEP toborozhatóság jellemez. A lélegeztetőgép által kiváltott tüdőszélesítés (VILI) fokozottan hozzájárul ahhoz, hogy a beteg ebbe a fázisba kerüljön. A „H fenotípus” szövettani mintázatát akut fibrines és szervülő tüdőgyulladás (AFOP) jellemzi, kiterjedt intra-alveoláris fibrinlerakódással, amelyet „fibrinsomóknak” neveznek, hiányzó vagy minimális hialinmembránokkal [325,347,354-356]. Kialakult AFOP-ban a kortikoszteroidok kevésbé hatékonyak tűnnek. Az AFOP „korai szakaszában” a nagy adag metilprednizolon és nagy dózisú C-vitamint meg kell próbálni, azonban sok beteg így is az irreverzibilis tüdőfibrosis fázisába kerül, amely hosszú ideig fennálló lélegeztetőgéptől való függéssel és végső soron halállal jár.
18. A COVID19-ben szenvedő betegek ismeretlen aránya szenved „csendes hipoxiában”, renyhe respirációs reagálással. Ez a jelenség összefüggésbe hozható a carotisok kemoreceptoraival és/vagy agytörzsi diszfunkcióval [357, 358], és szükségessé teszi a pulzoximétert az otthon kezelt, tünettel rendelkező betegeknél (ahogy azt fentebb tárgyaltuk).
19. Fel kell ismerni, hogy az LMWH nem rendelkezik antikoaguláns tulajdonságokkal (ideértve a gyulladáscsökkentő hatást és a hisztonok gátlását), amelyek valószínűleg előnyösek a COVID19-ben szenvedő betegeknél [359]. Továbbá az in vitro vizsgálatok azt mutatják, hogy a heparin gátolja a SARS-CoV-2 kölcsönhatását az ACE-2-receptorral és a vírusbejutást [360,361], valamint a vírusreplikációt [95,161]. A legfontosabb az, hogy az LMWH gátolja a heparanáz (HPSE)[362]. A HSE elpusztítja az endotél glyocalyxot, fokozva az endotél áteresztést, aktiválva az alvadást és fokozva az endotél gyulladást [362]. A súlyos SARS-CoV-2-fertőzésben szenvedő betegeknél a heparanázszint növekedéséről számoltak be [363].
- A könnyű beadás, a nagyobb anti-Xa-aktivitás és a jobb biztonságossági profil miatt az alacsony molekulatömegű heparint (LMWH) részesítjük előnyben a nem frakcionált heparin (UFH) helyett.

20. A szteroidok és az aszkorbinsav (C-vitamin) kombinációja elengedhetetlen. Mindkettőnek erőteljes szinergista gyulladáscsökkentő hatása van [200,205]. A C-vitamin megvédi az endotél az oxidatív károsodástól [51,364-366]. Ezenkívül a C-vitamin növeli az interferon-alfa expresszióját [42], míg a kortikoszteroidok (önmagukban) csökkentik ennek a fontos fehérjének az expresszióját. [367-370] Meg kell jegyezni, hogy amikor a kortikoszteroidokat a pulmonális fázisban (és nem a vírusreplikációs fázisban) alkalmazzák, úgy tűnik, hogy nem növelik a vírusürítést vagy csökkentik a típuspecifikus antitestek termelését [182,371]. Valószínű, hogy a heparin (LMWH) szinergizál a kortikoszteroidokkal és a C-vitaminnal az endotél védelme és a súlyos COVID19-betegség endotélgyulladásának kezelése érdekében.
21. A RECOVERY-DEXAMETAZON vizsgálat különösen fontos és hatásos eredményei ellenére a COVID19 pulmonális fázisában a metilprednizolon a választandó kortikoszteroid. Ez a farmakokinetikai adatokon (jobb tüdőpenetráció), a SARS-CoV-2-re specifikus [372] genomikus adatokon [101] és azon alapul, hogy hosszú ideje sikerrel alkalmazzák gyulladásos tüdőbetegségekben (lásd 1. táblázat).



A MATH+ kezelési protokoll (pulmonális fázis) tudományos indoklása

Három alapvető kóros folyamat vezet sokszervi elégtelenséghez és halálhoz a COVID19 esetében:

- 1) **Túl heves gyulladás („citokinvihar”)** – a rosszul szabályozott immunrendszer sejtjei infiltrálják és károsítják a tüdőt, valamint más szerveket, beleértve a szívet és a csontvelőt. Ma már széles körben elfogadott, hogy a SARS-CoV-2 abnormális T-limfocita- és makrofágaktivációt okoz „citokinvihart” eredményezve [277,279,290,291,323,332,334-340] Ezenkívül a posztmortem vizsgálatok kimutatták a „makrofágaktivációs szindróma” jellemzőit, hemofagocitózissal és hemofagocitás limfocitózis-szerű rendellenességgel [287]. Ezek a boncolási eredmények minimális virális sejtkárosodást mutattak, további igazolást adva arra, hogy a gazdák vírusra adott immunválasza, és nem maga a vírus öli meg a gazdát [287,373-375].
- 2) **Hiperaktivitás (fokozott véralvadás)** - a zavart szabályozású immunrendszer károsítja az endotéliumot és aktiválja a véralvadást, ami mikro- és makrovérögök kialakulását okozza. Az alvadás aktiválódása közvetlenül bekövetkezhet az Xa-faktor fokozott expressziója, valamint endotéliumkárosítás miatt, mely nagyméretű von Willebrand-faktor aggregátumok felszabadulásával jár. [102] Ezenkívül az ACE-2-receptorok jelen vannak a vérlemezkéken, és ez hozzájárulhat a súlyos COVID19-betegségre jellemző masszív trombocita aggregációhoz [174 176 376]. Ezek a vérögök károsítják a véráramlást [162,163,165-173,343,344,377,378]. Meg kell jegyezni, hogy a trombotikus mikroangiopátia a jelek szerint túlnyomórészt a tüdő és az agy keringését célozza meg [287].
- 3) **Súlyos hipoxémia (alacsony véroxigénszint)** - a citokinvihar által okozott tüdőgyulladás, valamint a pulmonális keringésben kialakuló mikrotrombózisok súlyosan rontják az oxigénfelvételt, oxigenizációs kudarcot eredményezve, súlyos ventiláció/perfúzió aránytalansággal.

A fenti kórképek bár nem újak, de a COVID19-betegségben összeadó súlyosságuk tekintélyes. Régi és újabb tapasztalataink a kezelést következetesen sikeresnek mutatják, ha a **korai és agresszív beavatkozás** hagyományos terápiás elveit valósítják meg még az előrehaladott szervi elégtelenség megjelenése előtt. Kollektív véleményünk szerint a COVID19 morbiditásának és halálozásának történelmileg magas szintje egyetlen tényezőnek tudható be: a kórházi és intenzív szakemberek körében elterjedt és helytelen vonakodás a gyulladáscsökkentő és antikoaguláns kezelések alkalmazása iránt *a beteg kórházi kezelésének korai szakaszában*, ideértve a kortikoszteroid-terápiát is. Elengedhetetlen annak felismerése, hogy nem a vírus öli meg a beteget, sokkal inkább a beteg túlzottan reaktív immunrendszere [276,279,287,358]. A „citokintűz” lángjai zabolátlanok, és el kell oltani őket. Szupportív kezelést biztosítani (lélegeztetőgépekkel, amelyek maguk is táplálják a tüdőt), és arra várni, hogy a citokintűz kiégjen – egyszerűen nem működik... Ez a megközelítés ELBUKOTT, és több tízezer beteg halálához vezetett.

"Ha az, amit csinálsz, nem működik, változtass azon, amit csinálsz" – PEM

Az intenzív terápiás osztályok kortikoszteroid-terápia alkalmazásával kapcsolatos rendszerszintű hibája (ennek a pandémiának a korai szakaszában) az Egészségügyi Világszervezet által a kortikoszteroidok alkalmazásával kapcsolatosan (legutóbb 2020. május 27-én) közzétett ellenjavallataiból fakadt [379,380]. Ezt az ajánlást aztán többek között

a CDC (Amerikai Járványügyi és Betegségmegelőzési Központ), az ATS (Amerikai Mellkas Társaság) és az IDSA (Amerikai Fertőző Betegségek Társasága) is fenntartotta. Egy, az FLCCC (COVID19 Frontvonalis intenzív terápia) egyik tagja által írt kiadványban azonosításra kerültek az e szervezetek által elkövetett hibák, melyeket a kortikoszteroid-vizsgálatok elemzése során a SARS és a H1N1 pandémiákkal kapcsolatos tévhitállapítások alapján követtek el [177,381]. A kortikoszteroidok használatának elkerülésére vonatkozó téves javaslatok a COVID19 kezelésében számtalan szervi elégtelenség kialakulásához vezetett, amelyek világszerte túlterhelték az intenzív ellátási rendszereket és túl sok halálesethez vezettek. A RECOVERY-DXAMETAZON vizsgálat nemrégiben közzétett eredményei végleges és egyértelmű bizonyítékot szolgáltatnak a kortikoszteroidok életmentő előnyeiről

és a MATH+ vizsgálati tervet igazolják. El kell ismerni, hogy a kortikoszteroidok az egyetlen olyan terápia, amely bizonyítottan csökkenti a COVID19-ben szenvedő betegek mortalitását [382].

A RECOVERY-DEXAMETAZON vizsgálat során 2104 beteget randomizáltak napi 6 mg (32 mg metilprednizolonnak megfelelő) dexametazonnal (szájon át vagy intravénás injekció formájában) tíz napig történő kezelésre, és összehasonlították 4321 beteggel, akiket csak a szokásos kezelésre randomizáltak [149]. A dexametazon egyharmadával csökkentette a halálozást a lélegeztetett betegeknél (incidenciasűrűség-hányados 0,65 [95%-os konfidenciaintervallum: 0,48–0,88]; $p=0,0003$), és egyötödével csökkentette a csak oxigént kapó betegek halálozását (0,80 [0,67–0,96]; $p=0,0021$). Nem volt kedvező hatása azon betegek között, akiknek nem volt szüksége légzéstámogatásra (1,22 [0,86–1,75; $p=0,14$]). Ennek a tanulmánynak az eredményei erősen alátámasztják az EVMS/MATH+ protokollt, amely kortikoszteroidok alkalmazását javasolja a COVID19 „pulmonális fázisában”. Meg kell jegyeznünk, hogy a RECOVERY-DEXAMETAZON vizsgálatban alkalmazott nem titrálható, „fix” dózisú dexametazont nagyon alacsonynak tartjuk. Továbbá, amint azt fentebb jeleztük, a metilprednizolont tekintjük a választandó kortikoszteroidnak a COVID19 tüdőbetegség kezelésében. A metilprednizolon előnyeit a légzésfunkció, a lélegeztetőgéptől való függőség és a mortalitás javításában számos megfigyeléses tanulmány [178,179,185,371,383-385], valamint egy randomizált, kontrollált vizsgálat is megerősítette [187]. Azt is el kell ismerni, hogy a metilprednizolon kedvező hatása a mortalitásra nem ismétlődött meg egy nemrégiben végzett brazil RCT során [353]. Ebben a vizsgálatban azonban a metilprednizolon alkalmazását viszonylag későn (a tünetek megjelenését követő 13. napon) kezdték, de ami a legfontosabb, az 5. napon abbahagyták. Ez a sikertelen tanulmány megerősíti a korán megkezdett és hosszú ideig tartó metilprednizonnal történő kezelés koncepcióját, amelyet a beteg klinikai válaszügyének megfelelően titrálunk. A strongiloidózis fertőzés magas kockázatának kitett betegeknél javasolt a parazita szűrése és/vagy ivermektinnel történő kezelés a kortikoszteroidokkal történő kezelés előtt [386].

A kulcsfontosságú, kóros folyamatokat célzó kezelési protokollunk nagyon sikeres volt, **ha 6 órán belül megkezdjük** egy olyan COVID19-betegen, akinek légszomja és/vagy artériás deszaturációja volt, és kiegészítő oxigénre volt szüksége. Ha az ilyen korai fázisban megkezdett kezelést rendszerszintre sikerülne emelni, a lélegeztetőgépek és az intenzív osztályos ágyak iránti igény drámaian csökkenne.

[További források:](#)

Felhívjuk az olvasó figyelmét Bruce és kollégáinak nagy boncolási sorozatára, amely világosan felvázolja a súlyos COVID19-betegség patofiziológiáját [287].

A MATH+ protokoll tudományos indoklását ebben a publikációban tekintjük át [195,196].

Dr. Paul Marik előadásai a COVID19 klinikai szempontjainak áttekintéséről.



Kérdés: A házi orvosom nem ír fel ivermektint. Hol írathatom fel receptre?

Válasz: Megértjük és átérezzük, milyen kihívást jelentett

egy ivermektin recept beszerzése, mielőtt az alkalmazását hivatalosan elfogadták volna a nemzeti vagy nemzetközi COVID19-kezelési irányelvekben. Arra számítunk, hogy ezek a kezelési irányelvek a közeljövőben frissülnek. Alternatívaként, kérjük, vegye figyelembe, hogy az ivermektin COVID19 esetén történő használatáról szóló tudományos felülvizsgálati kéziratunk gyorsított szakértői értékelésen megy keresztül egy prominens amerikai orvosi folyóiratnál, és ha átmegy a szakértői értékelésen és közzéteszik, akkor arra számítunk, hogy az ivermektinhez való hozzáférés is általánosabb lesz. Mindaddig azonban, amíg profilaktikus és terápiás szerként való alkalmazása szélesebb körben elfogadott nem lesz, sok orvos vonakodik majd felírni. Csak a következő megközelítéseket tudjuk ajánlani:

- I. Beszélje meg házi orvosával. Ha nem győzték meg őket az adatok, ossza meg velük kéziratunkat, amely letölthető az FLCCC webhelyéről vagy az alábbi, nyomtatás előtti kéziratokat tartalmazó szerverről: <https://osf.io/wx3zn/>. Kérjük vegye figyelembe, hogy sokan inkább el fogják kerülni az ivermektin kezelés alkalmazását mindaddig, amíg az irányelveket nem frissítik, vagy a kézirat nem jelenik meg.
- II. A másik lehetőség, hogy felkeresi az alábbi listán szereplő orvosok valamelyikét, akik itt távrendelés formájában konzultációt tudnak nyújtani: Ivermektint felíró orvosok. <https://www.exstnc.com/>. A konzultáció előtt tisztázzák minden látogatás árát. Jelentették, hogy néhány orvos rendkívüli díjat számol fel.
- III. Ha több tablettára van szükség, mint amennyit helyileg biztosítani tudnak, akkor a Canadian King Pharmacy szolgáltatótól (Kanadai Királyi Gyógyszertár) nagy tételben rendelhet, ehhez azonban receptre lesz szüksége. <https://www.canadianpharmacyking.com/>

Kérdés: Biztonságos-e az ivermektin, illetve alkalmazható-e májbetegségben szenvedő betegeknél?

Válasz: Az ivermektin 1975-ben történt felfedezését a 2015. évi orvosi Nobel-díjjal jutalmazták, tekintettel globális hatására az onchocerciasis (folyami vakság), a nyirok-fonalférgesség és a rüh előfordulásának csökkentésében Közép-Afrika, Latin-Amerika, India és Délkelet-Ázsia endémiás területein. Azóta felkerült a WHO által összeállított „esszenciális gyógyszerek” listájára, ami alapján már több mint 4 milliárd adagot beadtak belőle. Számos tanulmány a nemkívánatos események alacsony arányáról számol be, többségük enyhe, átmeneti, és főként a test paraziták elpusztulására adott gyulladási reakciójának tulajdonítható, beleértve a viszketést, kiütéseket, a nyirokcsomó duzzanatot, az ízületi fájdalmat, a lázat és a fejfájást. Egy olyan tanulmányban, amely összesen több, mint 50 000 beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálatok eredményeit egyesítette, az alanyok kevesebb mint 1%-nál fordultak elő súlyos események, amelyek nagyrészt a Loa Loa-fertőzött betegeknél történő alkalmazáshoz kapcsolódtak. Továbbá a *Lexicomp* gyógyszerészeti referenciaszabvány szerint a tuberkulózis és kolera elleni vakcinák egyidejű beadása ellenjavalt csak az ivermektinnel együtt, míg az antikoaguláns warfarinnál az adagolás monitorozása szükséges. Hasonlóképpen javasoljuk bizonyos gyógyszerek, például a kalcineurin-inhibitorok, például a takrolimusz és a ciklosporin, valamint az immunszuppresszáns szirolimusz terápiás monitorozását, mivel lehetséges kölcsönhatások léteznek. A gyógyszerkölcsönhatások hosszabb listája megtalálható a *drugs.com* adatbázisban. Szerepel benne szinte minden kölcsönhatás, mely a vér ivermektinszintjének esetleges emelkedéséhez vagy csökkenéséhez vezet. Tekintettel arra, hogy a vizsgálatok toleranciát és a nemkívánatos hatások hiányát mutatták olyan embereknél, akiknek egyre nagyobb dózisban adtak ivermektint, a toxicitás valószínűtlen, bár a csökkent szint miatti alacsonyabb hatékonyság aggodalomra adhat okot.

Kérdés: Kérhetek szakértői tanácsot vagy konzultációt az FLCCC-től?

Válasz: Tekintettel a hatalmas mennyiségű kérelemre és az FLCCC Alliance szakorvosainak korlátozott számára, az orvosok nem tudnak válaszolni a COVID19-ben szenvedő betegek szakértői konzultációjára vonatkozó egyedi kérésekre. Továbbá nem tudunk terápiás ajánlásokat tenni olyan betegek számára, akik nincsenek közvetlen ellátásunk alatt. Mindazonáltal felajánlhatjuk az érdeklődő betegeknek, családoknak és egészségügyi szolgáltatóknak a szakértelmünket és iránymutatást a kiadott és kiadás előtt álló kéziratunk formájában, amelyek alátámasztják ezen betegség kezelésével kapcsolatos felfogásunkat és megközelítésünket. Tekintettel arra, hogy a konzultáció iránti kérelmek többsége olyan esetekre vonatkozott, amikor a betegeknél a szokásos kezelés sikertelenek bizonyult, javasoljuk, hogy az érdeklődők tekintsék át a dokumentum „mentőkezelések” című szakaszát (24. szakasz, 21. oldal). Hangsúlyozzuk annak fontosságát is, hogy felismerjük, a COVID19 légzőszervi megbetegedés nem egy vírusos tüdőgyulladás, sokkal inkább „szervülő tüdőgyulladás”, és mint ilyen, fulmináns esetekben általában nagy dózisú kortikoszteroidokra van szükség, mint ahogyan az protokollunkban is szerepel. Ennek alátámasztása érdekében olvassa el a „SARS-CoV-2 szervülő tüdőgyulladás” című publikációnkat (elérhető az FLCCC weboldalán). Végül javasoljuk, hogy a COVID19-cel a betegség bármely szakaszában szenvedő betegek kapjanak ivermektint, mint ahogy az abban a mellékelt kéziratban is áll, amely összegyűjti és áttekinti a terápia támogatására szolgáló nagyszámú bizonyítékot.

Kérdés: Az ivermektin befolyásolja-e a vakcina hatását, és folytathatom-e az ivermektin szedését a beoltás után?

Válasz: Az ivermektin fontosságának megértése az új vakcinák összefüggésében az, hogy az ivermektin-profilaxist az oltás kiegészítő terápiájának kell tekinteni mindaddig, amíg az oltásokat mindenki számára elérhetővé nem teszik. Jelenleg, és az oltásszakértőkkel folytatott megbeszélésünk alapján, nem hisszük, hogy az ivermektin-profilaxis befolyásolja a vakcina hatásosságát/immunválaszt, ugyanakkor azt is el kell ismerni, hogy nincsenek döntő adatok, amelyek alapján konkrétan iránymutatást adhatnánk a felhasználást illető kérdésben. Tekintettel azonban arra, hogy a vakcinától a maximális immunitást csak 2 héttel a vakcina második adagjának beadását követően szerezhetünk, ésszerű ezen időpontig kéthetente ivermektint szedni. Úgy tűnik, hogy a SARS-CoV-2 „új” mutációval rendelkező vírustörzse kevésbé érzékeny a már létező neutralizáló antitestekre; ennek pedig potenciális következményei lehetnek a jelenlegi oltási programra.



Kérdés: Nem kellene további adatokra várni, mielőtt széles körben elfogadnánk egy újabb gyógyszert, amely esetleg nem működik?

Válasz: Amikor a jelenleg rendelkezésre álló adatok következetesen magas hatásosságot és biztonságosságot mutatnak mortalitási előnnyel a 24 kontrollos klinikai vizsgálatban, a kockázatok és előnyök értékelésével hozott döntés ebben az időben messze meghaladja a COVID19-ben jelenleg alkalmazott terápiák teljes körű elfogadásához használt indoklások erősségét és validitását, tekintve hogy azokat elfogadták az alábbi körülmények valamelyikében:

- I. Gyenge klinikai hatások (Remdesivir, monoklonális antitestek, rekonvaleszcens plazma),
- II. Magas költségek (Remdesivir, monoklonális antitestek, rekonvaleszcens plazma, vakcinák) III. Jelentős nemkívánatos hatások (Remdesivir, vakcinák),
- IV. Gyenge, ellentmondásos vagy nem létező bizonyíték a felhasználás támogatására (Remdesivir, monoklonális antitestek, rekonvaleszcens plazma),
- V. Ellentmondásos kezelési irányelvek (Remdesivir esetében a WHO és a NIH ajánlások egymásnak ellentmondanak)
- VI. Nem szakértők által áttekintett vizsgálatok (Remdesivir, monoklonális antitestek, rekonvaleszcens plazma) VII. A szélesebb tudományos áttekintéshez alkalmas, akár még nyomtatás előtt álló vizsgálati adatok (vakcinák) hiánya

Kérdés: Ha az ivermektin olyan hatásos a COVID19 esetében, akkor miért nem vette be egyetlen ország sem nemzeti kezelési irányelvei közé?

Válasz: Több ország és régió hivatalosan is bevette az ivermektint a kezelési irányelvei közé, és többen ezt csak a közelmúltban tették meg az FLCCC által összeállított új adatok alapján. Például:

- I. Macedónia - 2020. december 23.
- II. Belize - 2020. december 22.
- III. Uttar Pradesh Észak-Indiában - 2020. október 10-én ez a 210 millió lakosú állam átvett korai, otthoni kezeléshez szánt készleteket, amelyek tartalmazzák az ivermektint
- IV. Alto Parana állam Paraguayban - 2020. szeptember 6.
- V. Lakhnau, Uttar Pradesh fővárosa - 2020. augusztus 22.
- VI. Chiapas állam, Mexikó - 2020. augusztus 1.
- VII. 8 perui állam egészségügyi minisztériuma - 2020 tavaszán/nyarán

VIII. Lima, Peru - Sok klinika, körzet használja és forgalmazza az ivermektint, mivel októbertől a kórházak már nem használják.

Kérdés: Az ivermektin népszerűsítése nem ugyanolyan, mint a hidroxiklorokiné? Mindenki azt állítja, hogy működik, bár az összes randomizált kontrollos vizsgálat igazolta hogy nem...

Válasz: A hidroxiklorokin használatáról a pandémia korai szakaszában döntöttek, amikor annak ellenére, hogy a felhasználást alátámasztó klinikai vizsgálati adatok nem álltak rendelkezésre, tudományos indoklások, amelyek preklinikai adatokon alapultak, arra engedtek következtetni, hogy a szer antivirális és gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal bír. Így az akkori döntés valószínűleg megalapozott volt a kockázat/haszon elemzés alapján, figyelembe véve nemkívánatos hatást mutató profilját, széles körű rendelkezésre állását/könnyű összetételét és hosszú múltra visszatekintő használatát. Egy ilyen döntés teljes mértékben összhangban volt az 1964-ben először megfogalmazott Helsinkai Nyilatkozat (az embereken végzett orvosi kutatások etikai alapelvei) 37. elvével is, amely kimondja, hogy abban „[...] az esetben alkalmazható eddig még nem igazolt beavatkozás, ha az orvos megítélése szerint az új, általa alkalmazandó módszer az élet megőrzésének, az egészség helyreállításának, vagy a szenvedés mérséklésének a reményét hordozza. Amennyiben lehetséges, ezt a beavatkozást további kutatás tárgyává kell tenni, [...]”. A 37. nyilatkozatnak megfelelően, közvetlenül a hidroxiklorokin széles körű elfogadása után számos központ azonnal vizsgálatokat kezdett. Sajnos az összes RCT negatív eredményt mutatott, amely a hidroxiklorokin-használattal való felhagyáshoz vezetett, kivéve a szórványos alkalmazást

a betegség korai fázisában. Vegyük figyelembe, hogy az ivermektin mostani, széles körben elterjedt elutasítása a több százezer beteg és haldokló emberrel szemben jelenleg sérti a 37. nyilatkozatot, mivel a szer alkalmazását szándékosan és nyíltan kerülik annak ellenére, hogy számos jól kontrollált klinikai vizsgálat felmérte a hatásosság/kockázat arányt összesen több, mint 3000 beteg részvételével, amely vizsgálatok a COVID19-betegek kezelésénél az átvitel tömeges csökkenéséről és a halálozás jelentős csökkenéséről számoltak be. Az elfogadást alátámasztó adatok most már megközelítik a kortikoszteroidok adatait, ahol a széles körű alkalmazás szinte azonnal megkezdődött, miután jelentették a 6000 beteg bevonásával végzett RECOVERY klinikai vizsgálat eredményét, amely kimutatta a halálozás csökkenését (ebben a vizsgálatban csak 2000 beteget kezeltek kortikoszteroidokkal).

Kérdés: Nem probléma, hogy az összes klinikai vizsgálatot külföldi országokban végezték, és lehet, hogy nem általánosíthatók az itteni pácienseinkre?

Válasz: Az ilyen aggodalmak meglepő mértékű etnocentrizmust tükröznek, amely véleményünk szerint további emberességi károkhoz vezet. Nem tagadhatjuk, hogy ezek az aggályok jelenleg jelentős akadályt jelentenek a kéziratunkban összegyűjtött bizonyítékokra nézve, hogy befolyásoljuk a gyakorlatot. Nemrégiben megtudtuk, hogy egy közép-nyugati, nagy kórház egészségügyi rendszerének COVID19-terápiás bizottsága újabban felülvizsgálta az ivermektin meglévő klinikai vizsgálati adatait (novemberben), és úgy döntöttek, hogy nem javasolják az ivermektint, azzal az egyik megfogalmazott okkal, hogy „számos tanulmányt külföldön végeztek, és valószínűleg nem általánosíthatók a betegeinkre”. Nevetséges az a meggyőződés, hogy egy erős antivirális gyógyszer csak külföldi betegeknél működik, az amerikaiaknál nem, és nem is érdemel további észrevételt vagy magyarázatot, kivéve, ha a legszélsőségesebb szkepticizmus példájának tekintjük azon szolgáltatók hozzáállását, akik egyszerűen „nem hisznek” az ivermektin hatásosságában.

Kérdés: Nem kellene megvárnunk, amíg további randomizált, kontrollos vizsgálatok lesznek?

Válasz: A 24 kontrollált klinikai vizsgálati eredmény közül tizenöt prospektív és randomizált, és magában foglal több mint 3000 beteget. Ismét megjegyezzük, hogy a RECOVERY klinikai vizsgálat, amely a kortikoszteroidokat az egyik napról a másikra a COVID19 standard terápiájává tette, egy olyan randomizált kontrollált vizsgálat volt, amelybe 2000 dexametazonnal kezelt beteget vontak be. Az RCT-k során az ivermektinnel kezelt betegek száma mára megközelíti a 2000-et. Továbbá a 9 obszervációs

kontrollált vizsgálatban a betegek száma szintén meghaladja a 4000-t. Így az összesen 7000 beteg bevonásával végzett, 24 kontrollált, különböző nagyságú, kialakítású, különböző országokban végzett ivermektinnel kapcsolatos vizsgálat közül szinte mindegyik következetes, megismételhető, nagy nagyságrendű, statisztikailag szignifikáns eredményt hozott a hatásosságában, profilaxisként és a betegség korai és késői fázisában. Figyelembe véve az átvitel, a kórházi ápolás és a halálozás ezen jelentős csökkenését, a placebo alkalmazásával végzett további vizsgálatok etikátlanok lennének. Mindazok számára, akiknek több klinikai vizsgálati adata van szüksége, a jól megtervezett, obszervációs kontrollált klinikai vizsgálatok tökéletes alternatívák, és sokaknak kell (és kellene) elvégeznie őket, még a kezelési szerként történő elfogadás után is.

Kérdés: Hogyan jut el az NIH a jelenlegi széles körben alkalmazott terápiákra vonatkozó ajánlásaihoz, és miért olyan nehéz megérteni ezen ajánlások indoklását?

Válasz: Nem tudjuk megállapítani az NIH ajánlásai és/vagy az aktualizált ajánlások erősségére és időzítésére vonatkozó következetes szemléletet. A „Big Pharma” (a legnagyobb USA-beli gyógyszercégek) hatása azonban tagadhatatlannak tűnik.

Kérdés: Miért ellenjavallt az NIH szerint az ivermektin klinikai vizsgálatokon kívüli alkalmazása?

Válasz: Ez az ajánlás augusztus 27-ei és IIIA besorolása, ami azt jelenti, hogy csak szakértői vélemény volt, és egy „erős” ellenvéleményt tükrözött. Tekintettel a mai napon, azaz a 2020. december 27-én rendelkezésre álló adatok mennyiségére, fel kell tennünk a kérdést: „Mire kell frissítenie az NIH-nak az ivermektinre vonatkozó ajánlások erősségét és szintjét? Először is mindenkinek meg kell értenie, hogy az NIH miként hozza létre az orvosi terápiákra vonatkozó ajánlásokat. Lényegében az alábbi osztályozási skálát használják, amely mind az ajánlás erősségét, mind a bizonyítékok minőségét értékeli az ajánlás alátámasztására.

Az ajánlás erőssége	Az ajánlást alátámasztó bizonyítékok minősége
A: Erős ajánlás	I: Egy vagy több randomizált klinikai vizsgálat klinikai eredményekkel és/vagy validált laboratóriumi végpontokkal
B: Közepes erősségű ajánlás	II: Egy vagy több jól megtervezett, nem randomizált klinikai vizsgálat vagy megfigyeléses kohorszvizsgálat
C: Opcionális ajánlás	III: Szakértői vélemény

A legutóbbi NIH-ajánlás az ivermektinről augusztus 27-én AIII, „nem javasolt” besorolást kapott a fenti táblázat szerint, jelezvén, hogy ez egy szakértői véleményen alapuló határozott javaslat, annak ellenére, hogy a világ legbiztonságosabb, legolcsóbb és leginkább széles körben elérhető gyógyszereinek egyike. Nincs indoklás vagy alátámasztó bizonyíték. Továbbá a fokozat azt is jelenti, hogy abban az időben nem állt rendelkezésre klinikai bizonyíték a „bizonyítékokon alapuló” osztályozás elvégzésére, ennek ellenére számos, akkor is rendelkezésre álló klinikai vizsgálati eredményről tudunk.



Hivatkozások

1. Fatima S, Zaidi SS, Alsharidah AS et al. Possible prophylactic approach for SARS-CoV-2 infection by combination of melatonin, Vitamin C and Zinc in animals. *Frontiers in Veterinary Science* 2020; 7:585789.
2. Arslan B, Ergun NU, Topuz S et al. Synergistic effect of quercetin and vitamin C against COVID-19: Is a possible guard for front liners? *ssrn* 2020.
3. Ahmed AK, Albalawi YS, Shora HA et al. Effects of quadruple therapy: Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on clinical outcomes of patients infected with COVID-19. *Rea Int Jou of End and Dia* 2020; 1:1005.
4. Leung K, Shum MMH, Leung GM et al. Early empirical assessment of the N501Y mutant strains of SARS-CoV-2 in the United Kingdom, October to November 2020. *medRxiv* 2020.
5. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M et al. Emergence and rapid spread of a new severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) lineage with multiple spike mutations in South Africa. *medRxiv* 2020.
6. Fratev F. The SARS-CoV-2 S1 spike mutation N501Y alters the protein interactions with both hACE2 and human derived antibody: A free energy of perturbation study. *bioRxiv* 2020.
7. Jehi L, Ji X, Milinovich A et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing. Results from 11,672 patients. *Chest* 2020; 158:1364-75.
8. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Review of the emerging evidence demonstrating the efficacy of ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Frontiers in Pharmacology* 2020.
9. Behera P, Patro BK, Singh AK et al. Role of ivermectin in the prevention of COVID-19 infection among healthcare workers in India: A matched case-control study. *medRxiv* 2020.
10. Elgazzar A, Hany B, Youssef SA et al. Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. *Research Square* 2020.
11. Carvallo H, Hirsch RR, Alkis P et al. Study of the efficacy and safety of topical ivermectin + Iota-carrageenan in the prophylaxis against COVID-19 in health personnel. *Journal of Biomedical Research and Clinical Investigation* 2020; 2.
12. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Review of the emerging evidence supporting the use of Ivermectin in the prophylaxis and treatment of COVID-19. *Front Line Covid-19 Critical Care Alliance*. *osf io* 2020.
13. Hellwig MD, Maia A. A COVID-19 prophylaxis? Lower incidence associated with prophylactic administration of ivermectin. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
14. Kircik LH, Del Rosso JQ, Layton AM et al. Over 25 years of clinical experience with Ivermectin: An overview of safety for an increasing number of indications. *J Drugs Dermatol* 2016; 15:325-32.
15. Aroke D, Tchouakam DN, Awungia AT et al. Ivermectin induced Steven-Johnsons syndrome: case report. *BMC Research Notes* 2017; 10:179.
16. Ngwasiri CA, Abanda MH, Aminde LN. Ivermectin-induced fixed drug eruption in an elderly Cameroonian: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2018; 12:254.
17. Gorial FI, Mashhadani S, Sayaly HM et al. Effectiveness of Ivermectin as add-on therapy in COVID-19 management (Pilot Trial). *medRxiv* 2020.
18. Khan MS, Khan MS, Debnath Cr et al. Ivermectin treatment may improve the prognosis of patients with COVID-19. *Archivos de Bronconeumologia* 2020.
19. Rajter JC, Sherman MS, Fatteh N et al. ICON (Ivermectin in COVID Nineteen) study: Use of ivermectin is associated with lower mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Chest* 2020.
20. Niae MS, Gheibl N, Namdar P et al. Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. *Research Square* 2020.
21. Hashim HA, Maulood MF, rasheed AM et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Bagdad, Iraq. *medRxiv* 2020.
22. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/ml reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE* 2020; 15:e0239799.
23. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020; 12:988.
24. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH et al. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D level. *PLoS ONE* 2020; 15:e0239252.

25. Lau FH, Majumder R, Torabi R et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. medRxiv 2020.
26. Marik PE, Kory P, Varon J. Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? Medicine in Drug Discovery 2020.
27. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E et al. Editorial: Low population mortality from COVID-19 in countries south of 35 degrees North - supports vitamin D as a factor determining severity. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2020; (in press).
28. Dancer RC, Parekh D, Lax S et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). Thorax 2015; 70:617-24.
29. Llie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clin Exp Res 2020.
30. Daneshkhan A, Eshein A, Subramanian H. The role of vitamin D in suppressing cytokine storm of COVID-19 patients and associated mortality. medRxiv 2020.
31. Bergman P, Lindh AU, Bjorkhem-Bergman L et al. Vitamin D and respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. PloS ONE 2013; 8:e65835.
32. Carpagnano GE, Lecce V, Quaranta VN et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. J Endocrinol Invest 2020.
33. Israel A, Cicurel A, Feldhamer I et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. medRxiv 2020.
34. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S et al. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. Nutrients 2020; 12:2757.
35. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited. Aging Clin Exp Res 2020.
36. Annweiler C, Hanotte B, de L'Eprevier CG et al. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 2020.
37. Moozhipurath RK, Kraft L, Skiera B. Evidence of protective role of Ultraviolet-B (UVB) radiation in reducing COVID-19 deaths. Nature Research 2020; 10:17705.
38. Cangiano B, Fatti LM, Danesi L et al. Mortality in an Italian nursing home during COVID-19 pandemic: correlation with gender, age, ADL, vitamin D supplementation, and limitations of the diagnostic tests. Aging 2020; 12.
39. Maggini S, Beveridge S, Suter M. A combination of high-dose vitamin C plus zinc for the common cold. Journal of International Medical Research 2012; 40:28-42.
40. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Catravas JD et al. Quercetin and Vitamin C: experimental therapy for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 via synergistic action. Front Immunol 2020.
41. Kyung Kim T, Lim HR, Byun JS. Vitamin C supplementation reduces the odds of developing a common cold in Republic of Korea Army recruits: a randomised controlled trial. BMJ Mil Health 2020.
42. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Marik PE. The antiviral properties of vitamin C. Expert Rev Anti Infect Ther 2020; 18:99-101.
43. Hiedra R, Lo KB, Elbashabsheh M et al. The use of IV vitamin C for patients with COVID-19: a case series. Exp Rev Anti Infect Ther 2020.
44. Khaerunnisa S. Potential inhibitor of COVID-19 main protease (Mpro) from several medicinal plant compounds by molecular docking study. medRxiv 2020.
45. Chen L, Li J, Luo C et al. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CL: structure-activity relationship reveal salient pharmacophore features. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2006; 14:8295-306.
46. Nain Z, Rana HK, Lio P et al. Pathogenic profiling of COVID-19 and SARS-like viruses. Briefings in Bioinformatics 2020.
47. Yi L, Li Z, Yuan K et al. Small molecules blocking the entry of severe respiratory syndrome coronavirus into host cells. J Virol 2020; 78:11334-39.
48. Shakoor H, Feehan J, Dhaheri AS et al. Immune-boosting role of vitamins D,C,E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: could they help against COVID-19. Maturitas 2020.
49. Calder PC. Nutrition, immunity and COVID-19. BMJ Nutrition, Prevention & Health 2020; 3.
50. Abian O, Ortega-Alarcon D, Jimenez-Alesanco A et al. Structural stability of SARS-CoV-2 3CLpro and identification of quercetin as an inhibitor by experimental screening. International Journal of Biological Macromolecules 2020; 164:1693-703.

51. Marik PE. Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 2018; 10:1762.
52. Marik PE. Vitamin C for the treatment of sepsis: The scientific rationale. *Pharmacol Therapeut* 2018; 189:63-70.
53. Chen L, Li J, Luo C et al. Binding interaction of quercetin-3-B-galactoside and its synthetic derivatives with SARS-CoV 3CLpro: Structure-activity relationship studies reveal salient pharmacophore features. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2020; 14:8295-306.
54. Ono K, Nakane H. Mechanisms of inhibition of various cellular DNA and RNA polymerases by several flavonoids. *J Biochem* 1990; 108:609-13.
55. Kaul TN, Middleton E, Pgra PL. Antiviral effects of flavonoids on human viruses. *J Med Virol* 1985; 15:71-79.
56. Shinozka K, Kikuchi Y, Nishino C et al. Inhibitory effect of flavonoids on DNA-dependent DNA and RNA polymerases. *Experientia* 1988; 44:882-85.
57. Martin JH, Crotty S, Warren P. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the anti-viral properties of phytoestrogens. *Phytochemistry* 2007; 68:266-74.
58. Smith M, Smith JC. Repurposing therapeutics for COVID-19: Supercomputer-based docking to the SARS-CoV-2 viral spike protein and viral spike protein-human ACE2 interface. *ChemRxiv* 2020.
59. Leyva-Lopez N, Gutierrez-Grijalva EP, Ambriz-Perez D. Flavonoids as cytokine modulators: A possible therapy for inflammation-related diseases. *Int J Mol Sci* 2016; 17:921.
60. Nair MP, Kandaswami C, Mahajan S et al. The flavonoid, quercetin, differentially regulates Th-1 (INF) and Th-2 (IL4) cytokine gene expression by normal peripheral blood mononuclear cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 2020; 1593:29-36.
61. Dabbagh-Bazarbachi H, Clergeaud G, Quesada IM et al. Zinc ionophore activity of Quercetin and Epigallocatechin-gallate: From Hepa 1-6 cells to a liposome model. *J Agric Food Chem* 2014; 62:8085-93.
62. Giuliani C, Bucci I, Di Santo S et al. The flavonoid quercetin inhibits thyroid-restricted genes expression and thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2014; 66:23-29.
63. de Souza dos Santos MC, Goncalves CF, Vaisman M et al. Impact of flavonoids on thyroid function. *Food and Chemical Toxicology* 2011; 49:2495-502.
64. Chandra AK, De N. Catechin induced modulation in the activities of thyroid hormone synthesizing enzymes leading to hypothyroidism. *Mol Cell Biochem* 2013; 374:37-48.
65. Pistollato F, Masias M, Agudo P et al. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 2019; 1433:3-9.
66. Sathyapalan T, Manuchehri AM, Thatcher NJ et al. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 96:1422-49.
67. Tonstad S, Jaceldo-Siegl K, Messina M et al. The association between soya consumption and serum thyroid-stimulating hormone in the Adventist Health Study-2. *Public Health Nutr* 2016; 19:1464-70.
68. Colombo D, Lunardon L, Bellia G. Cyclosporine and herbal supplement interactions. *Journal of Toxicology* 2014; 2014:145325.
69. Colunga Biancatelli RM, Berrill M, Mohammed YH et al. Melatonin for the treatment of sepsis: the scientific rationale. *J Thorac Dis* 2020; 12 (Suppl 1):S54-S65.
70. Reiter RJ, Abreu-Gonzalez P, Marik PE et al. Therapeutic algorithm for use of melatonin in patients with COVID-19. *Front Med* 2020; 7:226.
71. Reiter RJ, Sharma R, Ma Q et al. Melatonin inhibits COVID-19-induced cytokine storm by reversing aerobic glycolysis in immune cells: A mechanistic analysis. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 6:100044.
72. Zhang R, Wang X, Ni L et al. COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment. *Life Sci* 2020; 250:117583.
73. Kleszczynski K, Slominski AT, Steinbrink K et al. Clinical trials for use of melatonin to fight COVID-19 are urgently needed. *Nutrients* 2020; 12.
74. Coto-Montes A, Boga JA. ER stress and autophagy induced by SARS-CoV-2: The target for melatonin treatment. *Melatonin Res* 2020; 3:346-61.
75. Gandolfi JV, Di Bernardo AP, Chanes DA et al. The effects of melatonin supplementation on sleep quality and assessment of the serum melatonin in ICU patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2020.

76. Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic. medRxiv 2020.
77. te Velthuis AJ, van den Worm SH, Sims AC et al. Zn²⁺ inhibits Coronavirus and Arterivirus RNA polymerase activity In Vitro and Zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. PLoS Pathog 2010; 6:e1001176.
78. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in Infection and Inflammation. Nutrients 2017; 9.
79. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. J Royal Soc Med Open 2017; 8:1-7.
80. Hoeger J, Simon TP, Beeker T et al. Persistent low serum zinc is associated with recurrent sepsis in critically ill patients - A pilot study. PloS ONE 2017; 12:e0176069.
81. Shakoor H, Freehan J, Mikkelsen K et al. Be well: A potential role for vitamin B in COVID-19. Maturitas 2020.
82. dos Santos LM. Can vitamin B12 be an adjuvant to COVID-19 treatment? GSC Biological and Pharmaceutical Sciences 2020; 11.
83. Kandeel M, Al-Nazawi M. Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease. Life Sci 2020; 251:117627.
84. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S et al. Cohort study to evaluate effect of vitamin D, magnesium, and vitamin b12 in combination on severe outcome progression in older patients with coronavirus (COVID-19). Nutrition 2020; 80:111017.
85. Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T et al. Vitamin B6 prevents IL-1B protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. J Biol Chem 2020; 291:24517-27.
86. Munoz J, Ballester MR, Antonijoan RM et al. Safety and pharmacokinetic profile of fixed-dose ivermectin with an innovative 18mg tablet in healthy adult volunteers. PLoS Neglected Tropical Diseases 2018; 12:e0006020.
87. Hashim HA, Maulood MF, rasheed AM et al. Controlled randomized clinical trial on using Ivermectin with Doxycycline for treating COVID-19 patients in Bagdad, Iraq. medRxiv 2020.
88. Alam MT, Murshed R, Bhiuyan E et al. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. Bangladesh Coll Phys Surg 2020; 38:10-15.
89. Chowdhury AT, Shahabz M, Karim MR et al. A randomized trial of ivermectin-doxycycline and hydrochloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. Research Square 2020.
90. Chamie J. Real-World evidence: The case of Peru, casuality between Ivermectin and COVID-19 infection fatality rate. ResearchGate 2020.
91. 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.
92. Lehrer S, Rheinstein PH. Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. In Vivo 2020; 34:3023-26.
93. Maurya DK. A combination of Ivermectin and Doxycycline possibly blocks the viral entry and modulate the innate immune response in COVID-19 patients. ChemRxiv 2020.
94. Yang SN, Atkinson SC, Wang C et al. The broad spectrum antiviral ivermectin targets the host nuclear transport importin alpha/beta1 heterodimer. Antiviral Res 2020; 177:104760.
95. Dayer MR. Coronavirus (2019-nCoV) deactivation via spike glycoprotein shielding by old drugs, bioinformatic study. Preprints 2020.
96. Swargiary A. Ivermectin as a promising RNA-dependent RNA polymerase inhibitor and a therapeutic drug against SARS-CoV2: Evidence from silico studies. Research Square 2020.
97. Kalfas S, Visvanathan K, Chan K et al. The therapeutic potential of ivermectin for COVID-19: A systematic review of mechanisms and evidence. medRxiv 2020.
98. Castillo ME, Costa LM, Barrios JM et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. J Steroid Biochem Mol Biol 2020.
99. Bianconi V, Violi F, Fallarino F et al. Is acetylsalicylic acid a safe and potentially useful choice for adult patients with COVID-19? Drugs 2020.
100. Muller C, Karl N, Ziebuhr J et al. D,L-lysine acetylsalicylate + glycine impairs coronavirus replication. J Antivir Antiretovir 2020.
101. Draghici S, Nguyen TM, Sonna LA et al. COVID-19: disease pathways and gene expression chnages predict methylprednisolone can improve outcome in severe cases. Bioinformatics 2020.

102. Varatharajah N. COVID-19 CLOT: What is it? Why in the lungs? Extracellular histone, "auto-activation" of prothrombin, emperipolesis, megakaryocytes, "self-association" of Von Willebrand factor and beyond. Preprints 2020.
103. Freedberg DE, Conigliaro J, Sobieszczyk ME et al. Famotidine use is associated with improved clinical outcomes in hospitalized COVID-19 patients: A propensity score matched retrospective cohort study. medRxiv 2020.
104. Janowitz T, Baglenz E, Pattinson D et al. Famotidine use and quantitative symptom tracking for COVID-19 in non-hospitalized patients: a case series. Gut 2020; 69:1592-97.
105. Mather JF, Seip RL, McKay RG. Impact of famotidine use on clinical outcomes of hospitalized COVID-19 patients. Am J Gastroenterol 2020.
106. Malone RW, Tisdall P, Fremont-Smith P et al. COVID-19: Famotidine, Histamine, Mast Cells, and mechanisms. Research Square 2020.
107. Sethia R, Prasad M, Mahapatra SJ et al. Efficacy of famotidine for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv 2020.
108. Shoabi A, Fortin S, Weinstein R et al. Comparative effectiveness of famotidine in hospitalized COVID-19 patients. medRxiv 2020.
109. Yeramaneni S, Doshi P, Sands K et al. Famotidine use is not associated with 30-day mortality: A coarsened exact match study in 7158 hospitalized COVID-19 patients from a large healthcare system. medRxiv 2020.
110. Hammock BD, Wang W, Gilligan MM et al. Eicosanoids. The overlooked storm in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)? Am J Pathol 2020.
111. Das UN. Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? Arch Med Res 2020; 51:282-86.
112. Lee CR, Zeldin DC. Resolvin infectious inflammation by targeting the host response. N Engl J Med 2015; 373:2183-85.
113. Serhan CN. Novel pro-resolving lipid mediators in inflammation are leads for resolution physiology. Nature 2014; 510:92-101.
114. Idelsis Esquivel-Moynelo I, Perez-Escribano J, Duncan-Roberts Y et al. Effect of combination of interferon alpha-2b and interferon-gamma or interferon alpha 2b alone for elimination of SARS-CoV-2 viral RNA. Preliminary results of a randomized controlled clinical trial. medRxiv 2020.
115. Davoudi-Monfarad E, Rahmani H, Khalili H et al. Efficacy and safety of interferon B-1a in treatment of severe COVID-19: A randomized clinical trial. medRxiv 2020.
116. Wang N, Zhan Y, Zhu L et al. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. Cell Host & Microbe 2020; ePub.
117. Meng Z, Wang T, Chen L et al. An experimental trial of recombinant human interferon alpha nasal drops to prevent COVID-19 in medical staff in an epidemic area. medRxiv 2020.
118. Berg K, Bolt G, Andersen H et al. Zinc potentiates the antiviral action of human IFN-alpha tenfold. J Interferon Cytokine Res 2001; 21:471-74.
119. Cakman I, Kirchner H, Rink L. Zinc supplementation reconstitutes the production of interferon-alpha by leukocytes from elderly persons. J Interferon Cytokine Res 1997; 17:469-72.
120. Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry for monitoring patients with COVID-19 at home: Potential pitfalls and practical guidance. Ann Thorac Med 2020.
121. Jouffroy R, Jost D, Prunet B. Prehospital pulse oximetry: a red flag for early detection of silent hypoxemia in COVID-19 patients. Crit Care 2020; 24:313.
122. Risch HA. Early outpatient treatment of symptomatic, High-Risk Covid-19 patients that should be ramped-up immediately as key to the pandemic crisis. Am J Epidemiol 2020.
123. Borba MG, Val FF, Sampaio S. Effect of High vs Low Doses of chloroquine diphosphate as adjunctive therapy for patients hospitalized with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. A randomized clinical trial. JAMA Network Open 2020.
124. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. N Engl J Med 2020.
125. Barnabas RV, Brown ER, Bershteyn A et al. Hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. Ann Intern Med 2020.
126. Mitja O, Corbacho-Monne M, Ubals M et al. Hydroxychloroquine for early treatment of adults with mild Covid-19: A randomized-controlled trial. Clin Infect Dis 2020.
127. Mitja O, Ubals M, Corbacho-Monne M et al. A cluster-randomized trial of hydroxychloroquine as prevention of Covid-19 transmission and disease. N Engl J Med 2020.

128. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin in mild-to-moderate Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2041-52.
129. Skipper CP, Pastick KA, Engen NW. Hydroxychloroquine in nonhospitalized adults with early COVID-19. *Ann Intern Med* 2020; 173:623-31.
130. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323:2493-502.
131. Geleris J, Sun Y, Platt J et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
132. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with COVID-19. *medRxiv* 2020.
133. Lopez A, Duclos G, Pastene B et al. Effects of hydroxychloroquine on Covid-19 in Intensive Care Unit Patients: Preliminary Results. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
134. Mahevas M, Tran VT, Roumier M et al. No evidence of clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients hospitalized for COVID-19 infection and requiring oxygen: results of a study using routinely collected data to emulate a target trial. *medRxiv* 2020.
135. Elsayah HK, Elsokary MA, Elrazzaz MG et al. Hydroxychloroquine for treatment of non-severe COVID-19 patients: systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *medRxiv* 2020.
136. Axfors C, Schmitt AM, Janiaud P et al. Mortality outcomes with hydroxychloroquine and chloroquine in COVID-19: an international collaborative meta-analysis of randomized trials. *medRxiv* 2020.
137. Sbidian E, Josse J, Lemaitre G et al. Hydroxychloroquine with or without azithromycin and in-hospital mortality or discharge in patients hospitalized for COVID-19 infection: a cohort study of 4,642 in-patients in France. *medrx* 2020.
138. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2030-2040.
139. Abd-El Salam S, Esmail ES, Khalaf M et al. Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Am J Trop Med Hyg* 2020; 103:1635-39.
140. Rajasingham R, Bangdiwala AS, Nicol MR et al. Hydroxychloroquine as pre-exposure prophylaxis for COVID-19 in healthcare workers: a randomized trial. *medRxiv* 2020.
141. Self WE, Semler MW, Leither LM et al. Effect of hydroxychloroquine on clinical status at 14 days in hospitalized patients with COVID-19. a randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
142. Tett SE, Cutler DJ, Day RO et al. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:771-79.
143. MacGowan A, Hamilton F, Bayliss M et al. Hydroxychloroquine serum concentrations in non-critical care patients infected with SARS-CoV-2. *medRxiv* 2020.
144. Nicol MR, Joshi A, Rizk ML et al. Pharmacokinetic and pharmacological properties of chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19 infection. *medRxiv* 2020.
145. Gautret P, Lagier JC, Parola P et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
146. Lagier JC, Million M, Gautret P et al. Outcomes of 3,737 COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine/azithromycin and other regimens in Marseille, France: a retrospective analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020.
147. Million M, Gautret P, Colson P et al. Clinical efficacy of chloroquine derivatives in COVID-19 infection: Comparative meta-analysis between big data and the real world. *New Microbes and New Infections* 2020.
148. Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med* 2010; 16:753-59.
149. Effect of Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19-Preliminary report. *N Engl J Med* 2020.
150. Schultze A, Walker AJ, MacKenna B et al. Inhaled corticosteroids use and the risk of COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: An OpenSAFELY analysis. *medRxiv* 2020.
151. Azithromycin in hospitalized patients with COVID-19 (RECOVERY) a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2020.
152. Rosenthal N, Zhun Cao Z, Gundrum J et al. Risk factors associated with in-hospital mortality in a US National Sample of patients with COVID-19. *JAMA Network Open* 2020; 3:e2029058.
153. Zhang X, Song Y, Ci X et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008; 57:524-29.

154. Ci X, Li H, Yu Q et al. Ivermectin exerts anti-inflammatory effect by downregulating the nuclear transcription factor kappa-B and mitogen activated protein kinase pathway. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2009; 23:449-55.
155. DiNicolantonio JJ, Barroso-Arranda J, McCarty M. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart* 2020; 7:e001350.
156. Quesada-Gomez JJ, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporosis International* 2018; 29:1697-711.
157. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R et al. Hypovitaminosis D: Is it time to consider the use of calcifediol? *Nutrients* 2019; 11:1016.
158. Early high-dose vitamin D3 for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 2019; 381:2529-40.
159. Amrein K, Martucci G, McNALLY JD. When not to use meta-analysis: Analysing the meta-analysis on vitamin D in critical care. *Clin Nutr* 2017; 36:1729-30.
160. Hsu A, Liu Y, Zayac AS et al. Intensity of anticoagulation and survival in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Thrombosis Research* 2020.
161. Kwon PS, Oh H, Kwon SJ et al. Sulphated polysaccharides effectively inhibit SARS-CoV-2 in vitro. *Cell Discovery* 2020; 6:50.
162. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: Implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 2020.
163. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020.
164. Nadkarni GN, Lala A, Bagiella E et al. Anticoagulation, mortality, bleeding and pathology among patients hospitalized with COVID-19: A single Health System Study. *J Am Coll Cardiol* 2020.
165. Klok FA, Kruijff MJ, van der Meer NJ et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research* 2020.
166. Zhai Z, Li C, Chen Y et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A consensus statement before guidelines. *Thromb Haemost* 2020.
167. Paranjpe I, Fuster V, Lala A et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020.
168. Iba T, Levy JH, Levi M et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020.
169. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46:1603-6.
170. Helms J, Tacquard C, Severac F et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1089-98.
171. Varatharajah N, Rajah S. Microthrombotic complications of COVID-19 are likely due to embolism of circulating endothelial derived ultralarge Von Willebrand Factor (eULVWF) decorated-platelet strings. *Federal Practitioner* 2020.
172. Du L, Kao RY, Zhou Y et al. Cleavage of spike protein of SARS coronavirus by protease factor Xa is associated with viral infectivity. *Biochemical & Biophysical Research Communications* 2007; 359:174-79.
173. Taccone FS, Gevenois PA, Peluso L et al. Higher intensity thromboprophylaxis regimens and pulmonary embolism in critically ill coronavirus disease 2019 patients. *Crit Care Med* 2020.
174. Hottz ED, Azevedo-Quintanilha Ig, Palhinha L et al. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood* 2020; 136:1330-1341.
175. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y et al. Platelet and vascular biomarkers associate with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circulation Research* 2020; 127:945-47.
176. Zhang S, Liu Y, Wang X et al. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. *Journal of hematology & oncology* 2020; 13:120.
177. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM et al. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome (ARDS) caused by COVID-19. *Crit Care Expl* 2020; 2:e0111.
178. Fadel R, Morrison AR, Vahia A et al. Early course corticosteroids in hospitalized patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020; 71:2114-20.
179. Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C et al. Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis. *medRxiv* 2020.
180. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
181. Cruz AF, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.

182. Liu J, Zheng X, Huang Y et al. Successful use of methylprednisolone for treating severe COVID-19. *J Allergy Clin Immunol* 2020.
183. Meduri GU, Bridges L, Shih MC et al. Prolonged glucocorticoid treatment is associated with improved ARDS outcomes: analysis of individual patients' data from four randomized trials and trial-level meta-analysis of the updated literature. *Intensive Care Med* 2016; 42:829-40.
184. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19. A meta-analysis. *JAMA* 2020.
185. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Berceciatua E et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *medRxiv* 2020.
186. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19. The CoDEX randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
187. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalized severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J* 2020.
188. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020.
189. Dequin PF, Heming N, Meziani F et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19. A randomized Clinical trial. *JAMA* 2020.
190. Wang Y, Zhang D, Du G et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Lancet* 2020; 395:1569-78.
191. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19-Preliminary report. *N Engl J Med* 2020;ePub.
192. 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. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020.
193. Pan H, Peto R, Karim QA et al. Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial. *medrx* 2020.
194. Jeffreys L, Pennington SH, Duggan J et al. Remdesivir-Ivermectin combination displays synergistic interactions with improved in vitro antiviral activity against SARS-CoV-2. *bioRxiv* 2020.
195. Marik PE, Kory P, Varon J et al. MATH+ protocol for the treatment of SARS-CoV-2 infection: the scientific rationale. *Exp Rev Anti Infect Ther* 2020.
196. Kory P, Meduri GU, Iglesias J et al. Clinical and scientific rationale for the "MATH+" hospital treatment protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med* 2020.
197. Wang SY, Chang CH, Meizlish ML et al. Changes in inflammatory and immune drivers in response to immunomodulatory therapies in COVID-19. *medRxiv* 2020.
198. Fowler AA, Truwit JD, Hite D et al. Vitamin C Infusion for Treatment In Sepsis-Induced Acute Lung Injury-CITRIS-ALI: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial. *JAMA* 2018; 322:1261-70.
199. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al. Hydrocortisone, Vitamin C and Thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: A retrospective before-after study. *Chest* 2017; 151:1229-38.
200. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE et al. Hydrocortisone and Ascorbic Acid synergistically protect and repair lipopolysaccharide-induced pulmonary endothelial barrier dysfunction. *Chest* 2017; 152:954-62.
201. Cheng RZ. Can early and high-dose vitamin C prevent and treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Medicine in Drug Discovery* 2020.
202. Wang Y, Lin H, Lin BW et al. Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Ann Intensive Care* 2019; 9:58.
203. Boretti A, Banik BK. Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. *PharmaNutrition* 2020; 12:100190.
204. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. *Chest* 2020; 158:164-73.
205. de Melo AF, Homem-de-Mello M. High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care* 2020; 24:500.
206. Zhang J, Rao X, Li Y et al. High-dose vitamin C infusion for the treatment of critically ill COVID-19. *Research Square* 2020.

207. Kumari P, Dembra S, Dembra P et al. The role of vitamin C as adjuvant therapy in COVID-19. *Cureus* 2020; 12:e11779.
208. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N et al. Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. *Crit Care Med* 2020.
209. Zhang J, Rao X, Li Y et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care* 2020.
210. Jonmarker S, Hollenberg J, Dahlberg M et al. Dosing of thromboprophylaxis and mortality in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
211. Patterson G, Isaacs CM, Fulzele S. Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. *Aging and Disease* 2020; 12.
212. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocal L. COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. *Research Square* 2020.
213. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. *Medicine in Drug Discovery* 2020; 8:100064.
214. Tomasa-Irriguible TM, Martinez-Vega S, Mor-Marco E et al. Low molecular weight heparins in COVID-19 patients: beware of augmented renal clearance! *Crit Care* 2020; 24:325.
215. Murshed MR, Bhiuyan E, Saber S et al. A case series of 100 COVID-19 positive patients treated with combination of Ivermectin and Doxycycline. *Bangladesh Coll Phys Surg* 2020; 38:10-15.
216. Jans DA, Wagstaff KM. Ivermectin as a broad-spectrum host directed anti-viral: The real deal. *Cells* 2020; 9:2100.
217. Sharun K, Dhama K, Patel SK et al. Ivermectin, a new candidate therapeutic against SARS-CoV-2/COVID-19. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2020; 19:23.
218. Peralta EG, Fimia-Duarte R, Cardenas JW et al. Ivermectin, a drug to be considered for the prevention and treatment of SARS-CoV-2. *Brief literature review. EC Veterinary Science* 2020; 5:25-29.
219. Al-Jassim KB, Jawad AA, Al-Masoudi EA et al. Histopathological and biochemical effects of ivermectin on kidney functions, lung and the ameliorative effects of vitamin C in rabbits. *Bas J Vet Res* 2016; 14:110-124.
220. Mudatsir M, Yufika A, Nainu F et al. Antiviral activity of ivermectin against SARS-CoV-2: an old-fashioned dog with a new trick- Literature review. *Sci Pharm* 2020; 88:36.
221. Carvallo H, Hirsch R, Farinella ME. Safety and efficacy of the combined use of Ivermectin, dexamethasone, enoxaparin and aspirin against COVID-19. *medRxiv* 2020.
222. Heaney RP, Armas LA, Shary JR et al. 25-hydroxylation of vitamin D3: relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1738-42.
223. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP et al. Effect of vitamin D3 supplementaion vs placebo on hospital length of stay in patients with severe COVID-19: A multicenter, double-blind, randomized controlled trial. *medRxiv* 2020.
224. Menezes RR, Godin AM, Rodrigues FF et al. Thiamine and riboflavin inhibit production of cytokines and increase the anti-inflammatory activity of a corticosteroid in a chronic model of inflammation induced by complete Freund's adjuvant. *Pharmacological Reports* 2020; 69:1036-43.
225. Vatsalya V, Li F, Fridodig J et al. Therapeutic prospects for Th-17 cell immune storm syndrome and neurological symptoms in COVID-19: Thiamine efficacy and safety, In-vitro evidence and pharmacokinetic profile. *medRxiv* 2020.
226. Mallat J, Lemyze M, Thevenin D. Do not forget to give thiamine to your septic shock patient! *J Thorac Dis* 2016; 8:1062-66.
227. Moskowitz A, Donnino MW. Thiamine (vitamin B1) in septic shock: a targeted therapy. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1):S78-S83.
228. Woolum JA, Abner EL, Kelly A et al. Effect of thiamine administration on lactate clearance and mortality in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2018; 46:1747-52.
229. Marik PE. Thiamine: An essential component of the metabolic resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2018; 46:1869-70.
230. Lee CY, Jan WC, Tsai PS et al. Magnesium sulfate mitigates acute lung injury in endotoxemia rats. *J Trauma* 2011; 70:1177-85.
231. Salem M, Kasinski N, Munoz R et al. Progressive magnesium deficiency inceases mortality from endotoxin challenge:Protective effects of acute magnesium replacement therapy [abstract]. *Crit Care Med* 1995;A260.

232. Jiang P. Does hypomagnesemia impact on the outcome of patients admitted to the intensive care unit? A systematic review and meta-analysis. *Shock* 2019; 47:288-95.
233. Spoorthi V, Sasank S. Utility of Ivermectin and Doxycycline combination for the treatment of SARS-CoV-2. *International Archives of Integrated Medicine* 2020; 7.
234. Cloutier N, Allaeyes I, Marcoux G et al. Platelets release pathogenic serotonin and return to circulation after immune complex-mediated sequestration. *PNAS* 2018;E1550-E1559.
235. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med* 2018; 6:691-98.
236. Zhang XJ, Qin JJ, Cheng X et al. In-hospital use of statins is associated with a reduced risk of mortality among individuals with COVID-19. *Cell Metabolism* 2020.
237. Rodriguez-Nava G, Trelles-Garcia DP, Yanez-Bello MA et al. Atorvastatin associated with decreased hazard for death in COVID-19 patients admitted to an ICU: a retrospective cohort study. *Crit Care* 2020; 24:429.
238. Gupta A, Madhavan MV, Poterucha TJ et al. Association between antecedent statin use and decreased mortality in hospitalized patients with COVID-19. *Research Square* 2020.
239. Kow CS, Hasan SS. Meta-analysis of effectiveness of statins in patients with severe COVID-19. *Am J Cardiol* 2020.
240. Tan WY, Young BE, Lye DC et al. Statin use is associated with lower disease severity in COVID-19 infection. *Nature Research* 2020.
241. Oldenburg CE, Doan T. Azithromycin for severe COVID-19. *Lancet* 2020.
242. Futado RH, 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 trial. *Lancet* 2020.
243. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G et al. 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:m3939.
244. Simonovich VA, Pratz LD, Scibona P et al. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
245. Edwards G. Ivermectin: does P-glycoprotein play a role in neurotoxicity? *Filaria Jurnal* 2003; 3 (Suppl I):S8.
246. Rosas IO, Brau N, Waters M et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
247. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL et al. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia. A randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2020.
248. Stone JH, Frigault MJ, Sterling-Boyd NJ et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
249. Salvarani C, Dolci G, Massari M et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020.
250. Salama C, Han J, Yau L et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2020.
251. Bassetti M, Kollef MH, Timsit JF. Bacterial and fungal superinfections in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020.
252. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clinical Microbiology & Infection* 2021; 27:9-11.
253. Le Balc'h P, Pinceaux K, Pronier C et al. Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:530.
254. Xu Q, Wang T, Quin X et al. Early awake prone position combined with high-flow nasal oxygen therapy in severe COVID-19; a case series. *Crit Care* 2020; 24:250.
255. Elharrar X, Trigui Y, Dois AM et al. Use of prone positioning in nonintubated patients with COVID-19 and hypoxemic acute respiratory failure. *JAMA* 2020.
256. Keith P, Day M, Perkins L et al. A novel treatment approach to the novel coronavirus: an argument for the use of therapeutic plasma exchange for fulminant COVID-19. *Crit Care* 2020.
257. Keith P, Wells AH, Hodges J et al. The therapeutic efficacy of adjunct therapeutic plasma exchange for septic shock with multiple organ failure: A single center experience. *Crit Care* 2020; 24:518.
258. Busund R, Koukline V, Utrobin U et al. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434-39.

259. Morath C, Weigand MA, Zeier M et al. Plasma exchange in critically ill COVID-19 patients. *Crit Care* 2020; 24:481.
260. Khamis F, Al-Zakwani I, Al Hashmi S et al. Therapeutic plasma exchange in adults with severe COVID-19 infection. *Int J Infect Dis* 2020.
261. Fernandez J, Gratacos-Gines J, Olivas P et al. Plasma exchange: An effective rescue therapy in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 infection. *Crit Care Med* 2020.
262. Gucyetmez B, Atalan HK, Sertdemir I et al. Therapeutic plasma exchange in patients with COVID-19 pneumonia in intensive care unit: a retrospective study. *Crit Care* 2020; 24:492.
263. Poor HD, Ventetuolo CE, Tolbert T et al. COVID-19 critical illness pathophysiology driven by diffuse pulmonary thrombi and pulmonary endothelial dysfunction responsive to thrombolysis. *medRxiv* 2020.
264. Wang J, Najizadeh N, Moore EE et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020.
265. Abou-Arab O, Huette P, Debouvries F et al. Inhaled nitric oxide for critically ill Covid-19 patients: a prospective study. *Crit Care* 2020; 24:645.
266. Bagate F, Tuffet S, Masi P et al. Rescue therapy with inhaled nitric oxide and almitrine in COVID-19 patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2020.
267. Caplan M, Goutay J, Bignon A et al. Almitrine infusion in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 induced acute respiratory distress syndrome: A single-center observational study. *Crit Care Med* 2020.
268. Payen D. Coronavirus disease 2019 acute respiratory failure: Almitrine drug resuscitation or resuscitating patients by almitrine? *Crit Care Med* 2020.
269. Henry MB, Lippi G. Poor survival with extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pooled analysis of early reports. *J Crit Care* 2020; 58:27-28.
270. Abrams D, Lorusso R, Vincent JL et al. ECMO during the COVID-19 pandemic: when is it unjustified. *Crit Care* 2020; 24:507.
271. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020.
272. Li L, Zhang W, Hu Y et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324:460-470.
273. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E et al. Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* 2020.
274. A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
275. Cerutti A, Chen K, Chorny A. Immunoglobulin responses at the mucosal interface. *Annu Rev Immunol* 2011; 29:273-93.
276. Jacobs JJ. Neutralizing antibodies mediate virus-immune pathology of COVID-19. *Med Hypotheses* 2020; 143:109884.
277. Wu D, Yang XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Febratinib. *J Microbiol Immunol Infect* 2020.
278. Favalli EG, Biggiongero M, Maioli G et al. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? *Lancet Infect Dis* 2020.
279. Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395:1033-34.
280. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with COVID-19. *N Engl J Med* 2020.
281. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
282. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
283. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
284. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
285. Brouwer WP, Duran S, Kuijper M et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care* 2019; 23:317.

286. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care* 2020; 24:605.
287. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience*. medRxiv 2020.
288. Slaats J, ten Oever J, van de Veerdonk FL et al. IL-1B/IL-6/CRP and IL-18/ferritin: Distinct inflammatory programs in infections. *PLoS Pathog* 2016; 12:e1005973.
289. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmunity Reviews* 2020; 19:102573.
290. Giamarellos-Boubooulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host & Microbe* 2020.
291. McGonagle D, Sharif K. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induces pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmunity Reviews* 2020.
292. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Norrby-Teglund A et al. Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis. *BMC Medicine* 2017; 15:172.
293. Ahmad Q, DePerrior SE, Dodani S et al. Role of inflammatory biomarkers in the prediction of ICU admission and mortality in patients with COVID-19. *Medical Research Archives* 2020; 8:1-10.
294. Marik PE, Stephenson E. The ability of procalcitonin, lactate, white blood cell count and neutrophil-lymphocyte count ratio to predict blood stream infection. Analysis of a large database. *J Crit Care* 2020; 60:135-39.
295. Tan C, Huang Y, Shi F et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020; 92:856-62.
296. Howell AP, Parrett JL, Malcom DR. Impact of high-dose intravenous vitamin C for treatment of sepsis on point-of-care blood glucose readings. *J Diabetes Sci Technol* 2019.
297. Stephenson E, Hooper MH, Marik PE. Vitamin C and Point of Care glucose measurements: A retrospective, Observational study [Abstract]. *Chest* 2018; 154 (suppl.):255a.
298. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organizing pneumonia: "Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?". *BMJ Open Res* 2020; 7:e000724.
299. Ichikado K, Muranaka H, Gushima Y et al. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open* 2012; 2:e000545.
300. Ichikado K, Suga M, Muranka H et al. Prediction of prognosis for acute respiratory distress syndrome with thin-section CT: Validation in 44 cases. *Radiology* 2006; 238:321-29.
301. Hekimian G, Kerneis M, Zeitouni M et al. COVID-19 acute myocarditis and multisystem inflammatory syndrome in Adult Intensive and cardiac Care Units. *Chest* 2020.
302. Ma KL, Liu ZH, Cao CF et al. COVID-19 myocarditis and severity factors: An adult cohort study. medRxiv 2020.
303. Brosnahan SB, Bhatt A, Berger JS et al. COVID-19 pneumonia hospitalizations followed by re-presentation for presumed thrombotic event. *Chest* 2020.
304. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and elevated D-Dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open* 2020; 4:e59-e65.
305. Kunutsor SK, Seidu S, Blom AW et al. Serum C-reactive protein increases the risk of venous thromboembolism: a prospective study and meta-analysis of published prospective evidence. *Eur J Epidemiol* 2017; 32:657-67.
306. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
307. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
308. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ* 2020.
309. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
310. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.

311. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review. medRxiv 2020.
312. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. EClinicalMedicine 2020.
313. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. Crit Care 2018; 22:42.
314. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. Allergy 2020.
315. Dalli J, Chiang N, Serhan CN. Elucidation of novel 13-series resolvins that increase with atorvastatin and clear infections. Nat Med 2015; 21:1071-75.
316. Gao J, Zheng P, Jia Y et al. Mental health problems and social media exposure during COVID-19 outbreak. PloS ONE 2020; 15:e0231924.
317. Pennycook G, McPhetres J, Zhang Y et al. Fighting COVID-19 misinformation on Social Media: Experimental Evidence fo a Scalable Accuracy-Nudge Intervention. Psychological Science 2020; 31:770-780.
318. Kurcicka L, Lauer SA, Laeyendecker O et al. Variation in false-negative rate of reverse transcriptase polmerase chain reacion-based SARS-CoV-2 tests by time since exposure. Ann Intern Med 2020; 173:262-67.
319. Cheng HY, Jian SW, Liu DP et al. Contact tracing assessment of COVI-19 transmission dynamics in Taiwan and risk at different exposure periods before and after symptom onset. JAMA Intern Med 2020; 180:1156-63.
320. Zhao J, Yang Y, Huang H et al. Relationship between ABO blood group and the COVID-19 susceptibility. medRxiv 2020.
321. Banerjee A, Pasea L, Harris S et al. Estimating excess 1-year mortality associated with the COVID-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. Lancet 2020; 395:1715-25.
322. Goren A, Vamo-Galvan S, Wambier CG et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain- A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. J Cosmetic Dermatol 2020.
323. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China. Lancet 2020; 395:497-506.
324. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of Coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020.
325. von der Thusen J, van der Eerden M. Histopathology and genetic susceptibility in COVID-19 pneumonia. Eur J Clin Invest 2020.
326. Sweeney TE, Liesenfeld O, Wacker J et al. Validation of inflammopathic, adaptive, and coagulopathic sepsis endotypes in Coronavirus disease 2019. Crit Care Med 2020.
327. Tartof SY, Qian L, Hong V et al. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization. Ann Intern Med 2020.
328. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. Lancet Resp Med 2020.
329. Akbar AN, Gilroy DW. Aging immunity may exacerbate COVID-19. Science 2020; 369.
330. Zhang Q, Bastard P, Liu Z et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science 2020.
331. Li MY, Li L, Zhang Y et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infectious Diseases of Poverty 2020; 9:45.
332. Zhou Y, Fu B, Zheng X et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. Natl Sci Rev 2020; 7:998-1002.
333. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. Cell 2020.
334. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factor for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet 2020.
335. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. medRxiv 2020.
336. Qin C, Zhou L, Hu Z et al. Dysregulation of the immune response in patiens with COID-19 in Wuhan, China. Lancet Infect Dis 2020.

337. Zhang C, Wu Z, Li JW et al. The cytokine release syndrome (CRS) of severe COVID-19 and interleukin-6 receptor (IL-6R) antagonists Tocilizumab may be the key to reduce the mortality. *Int J Antimicrob Agents* 2020.
338. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the "Cytokine Storm" in COVID-19. *J Infection* 2020.
339. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science* 2020.
340. Tay MZ, Poh CM, Renia L et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nature Reviews* 2020; 20:363-74.
341. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46:1105-8.
342. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A et al. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews* 2020.
343. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020.
344. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383:120-128.
345. Torrealba JR, Fisher S, Kanne JP et al. Pathology-radiology correlation of common and uncommon computed tomographic patterns of organizing pneumonia. *Human Pathology* 2018; 71:30-40.
346. Kanne JP, Little BP, Chung JH et al. Essentials for radiologists on COVID-19: an Update-Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology* 2020.
347. Copin MC, Parmentier E, Duburcq T et al. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection [letter]. *Intensive Care Med* 2020.
348. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatment for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46:1099-102.
349. Chiumello D, Cressoni M, Gattinoni L. Covid-19 does not lead to a "typical" Acute Respiratory Distress syndrome. *Lancet* 2020.
350. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care* 2020; 24:154.
351. Gattinoni L, Pesenti A. The concept of "baby lung". *Intensive Care Med* 2005; 31:776-84.
352. Patel AN, Desai SS, Grainger DW et al. Usefulness of ivermectin in COVID-19 illness. *medRxiv* 2020.
353. Jeronimo CM, Farias ME, Almeida FF et al. Methylprednisolone as adjunctive therapy for patients hospitalized with COVID-19 (Metcovid): A randomised, double-blind, phase IIb, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2020.
354. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy. *medRxiv* 2020.
355. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Post-mortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings of lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *medRxiv* 2020.
356. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Resp Med* 2020.
357. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
358. Schurink B, Roos E, Radonic T et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe* 2020.
359. Buijssers B, Yanginlar C, Maciej-Hulme ML et al. Beneficial non-anticoagulant mechanisms underlying heparin treatment of COVID-19 patients. *EBioMedicine* 2020.
360. Kim SY, Jin W, Sood A et al. Characterization of heparin and severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike glycoprotein binding interactions. *Antiviral Res* 2020; 181:104873.
361. Clausen TM, Sandoval DR, Spliid CB et al. SARS-CoV-2 infection depends on cellular heparan sulphate and ACE2. *bioRxiv* 2020.
362. Huang X, Han S, Liu X et al. Both UFH and NAH alleviate shedding of endothelial glycocalyx and coagulopathy in LPS-induced sepsis. *Exp Thera Med* 2020; 19:913-22.
363. Buijssers B, Yanginlar C, de Nooijer A et al. Increased plasma heparanase activity in COVID-19 patients. *medRxiv* 2020.
364. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 2011; 37:46-50.
365. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *Journal of Cellular Physiology* 1995; 163:393-99.

366. Han M, Pendem S, Teh SL et al. Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:128-35.
367. Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1024:138-46.
368. Shodell M, Siegal FP. Corticosteroids depress INF-alpha-producing plasmacytoid dendritic cells in human blood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:446-48.
369. Thomas BJ, Porritt RA, Hertzog PJ et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Scientific Reports* 2014; 4:7176.
370. Singanayagam A, Glanville N, Girkin JL et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nature Communications* 2018; 9:2229.
371. Salton F, Confalonieri P, Santus P et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. *medRxiv* 2020.
372. Braude AC, Rebeck AS. Prednisone and methylprednisolone disposition in the lung. *Lancet* 1983;995-97.
373. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:1135-40.
374. Hariri LP, North CM, Shih AR et al. Lung histopathology in COVID-19 as compared to SARS and H1N1 influenza: A systematic review. *Chest* 2020.
375. Dorward DA, Russell CD, Um IH et al. Tissue-specific immunopathology in fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.
376. Barrett TJ, Lee AH, Xia Y et al. Platelet and vascular biomarkers associated with thrombosis and death in coronavirus disease. *Circulation Research* 2020; 127:945-47.
377. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 with coagulopathy. *medRxiv* 2020.
378. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB et al. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *medRxiv* 2020.
379. World Health Organization: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report -54 (14th March 2020). <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200314-sitrep-54-covid-19.pdf> . 2020. 7-9-2020.
380. Clinical management of COVID-19. Interim guidance. 27th May 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19> WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5 . 2020. World Health Organization. 7-10-2020.
381. Yam LY, Lau AC, Lai FY et al. Corticosteroid treatment of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *J Infection* 2007; 54:28-39.
382. Siemieniuk RA, Bortoszko JJ, Ge L et al. Drug treatments for Covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2020.
383. Saune PM, Bryce-Alberti M, Portmann-Baracco AS et al. Methylprednisolone pulse therapy: An alternative management of severe COVID-19. *Respiratory Medicine Case Reports* 2020; 31:101221.
384. Fernandez-Cruz A, Ruiz-Antoran B, Gomez AM et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: A retrospective controlled cohort study. *medRxiv* 2020.
385. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F et al. GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *medRxiv*

- 2020.
386. Stauffer WM, Alpern JD, Walker PF. COVID-19 and dexamethasone. A potential strategy to avoid steroid- related Strongyloides hyperinfection. JAMA 2020; 324:623-24.