

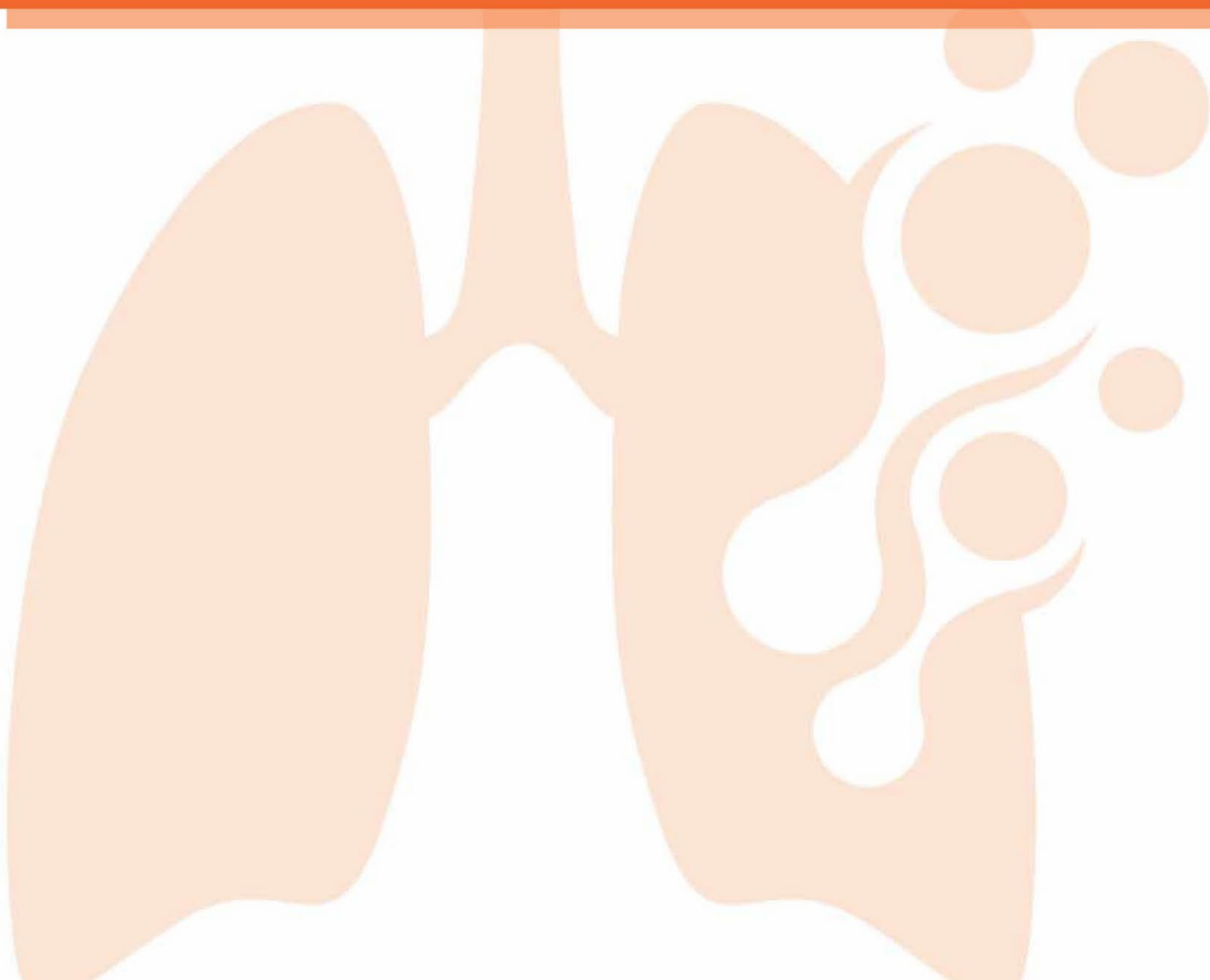
疗法与2019冠状病毒病

动态指南

2022年3月3日



世界卫生组织



联系人

世卫组织新型疾病临床评估和应对网络

EDCARN@who.int

世卫组织会继续密切监测形势发展，以了解可能影响这一临时指导文件的任何变化。如果任何因素发生变化，世卫组织将发布进一步的更新。否则，本临时指导文件将自发布之日起两年后到期。

© 世界卫生组织2022年。保留部分版权。本作品可在知识共享署名——非商业性使用——相同方式共享3.0政府间组织（[CC-BY-NC-SA 3.0 IGO](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/)）许可协议下使用。

WHO reference number: WHO/2019-nCoV/therapeutics/2022.2

章节目录

1. 指南摘要.....	4
2. 缩略语.....	6
3. 导言.....	7
4. 本次更新的触发因素和下一步发展.....	8
5. 理解和应用世卫组织的疾病严重程度定义.....	9
6. 疗法建议.....	10
6.1 莫努匹拉韦（2022年3月3日发布）.....	10
6.1.1 作用机制.....	15
6.2 Janus激酶抑制剂（2022年1月14日发布）.....	17
6.2.1 作用机制.....	25
6.3 索托维单抗（2022年1月14日发布）.....	26
6.3.1 作用机制.....	30
6.4 恢复期血浆（2021年12月7日发布）.....	31
6.4.1 作用机制.....	37
6.5 卡西瑞单抗和伊德维单抗（中和单克隆抗体）（2021年9月24日发布）.....	38
6.5.1 作用机制.....	47
6.6 白介素-6受体阻滞剂（2021年7月6日发布）.....	48
6.6.1 作用机制.....	54
6.7 伊维菌素（2021年3月31日发布）.....	55
6.7.1作用机制.....	60
6.8 羟氯喹（2020年12月17日发布）.....	61
6.9 洛匹那韦/利托那韦（2020年12月17日发布）.....	66
6.10 瑞德西韦（2020年11月20日发布）.....	70
6.10.1 作用机制.....	73
6.11 全身性皮质类固醇（2020年9月2日发布）.....	74
7. 方法：本指南是如何编制的.....	83
8. 如何获取和使用本指南.....	87
9. 不确定性、新出现的证据和未来研究.....	89
10. 作者、贡献、致谢.....	92
参考文献.....	96

1. 指南摘要

<div>信息栏</div> <div><p>临床问题： 药物在治疗 COVID-19 患者中起什么作用？</p><p>背景： 随着最近完成和即将进行的大量随机对照试验，COVID-19 疗法的证据基础不断发展。基于涉及 4796 名患者的 6 项随机对照试验数据，此次更新增加了关于在非重症 COVID-19 患者中使用莫努匹拉韦的新建议。</p><p>新建议： 指南制定小组（GDG）建议对住院风险最高的非重症患者使用莫努匹拉韦，并实施缓解策略以减少潜在危害。对重症或危重症患者没有给出提出建议，因为没有莫努匹拉韦用于该人群的数据。</p><p>奥密克戎变异株导致对卡西瑞单抗-伊德维单抗的建议进行了更新。其他临床前证据表明，卡西瑞单抗-伊德维单抗对奥密克戎 BA1 变异株缺乏疗效（见“作用机制”），并且索托维单抗对奥密克戎 BA2 变异株的中和活性降低（见“作用机制”）。有关目前正在审查的药物，参见第 4 节。</p><p>理解新建议： 当根据证据做出建议时，指南制定小组综合考虑了各种证据以评估相对利弊、价值观和偏好以及可行性问题。对于非重症患者，指南制定小组认识到，莫努匹拉韦可降低住院风险并缩短症状消退所需时间，其可能对死亡率几乎没有影响，并且其对机械通气的影响尚不确定。指南制定小组还承认，只有住院风险最高的患者才有可能获得重要的益处，并愿意接受莫努匹拉韦。考虑到与莫努匹拉韦相关的潜在危害，尤其如此。根据对人类细胞的体外研究，理论上存在与该药物相关的恶性肿瘤风险。在动物中没有发现遗传毒性的证据，但尚未在长期随访或人体研究中对其进行评估。还有单独的理论风险，即莫努匹拉韦可能诱导病毒产生耐药性和/或增加病毒基因组序列中的遗传多样性，从而促进新变异株的出现。</p><p>有条件建议使用莫努匹拉韦治疗非重症疾病承认了准确识别住院风险最高患者的挑战性、药物的可得性有限，且其对新出现的变异株的疗效仍不确定。由于缺乏有关 COVID-19 重症和危重症的数据，指南制定小组无法就这些特定风险类别提出任何建议。</p><p>对先前建议的更新：</p><ul style="list-style-type: none">在非重症（针对住院风险最高患者）和COVID-19重症或危重症（针对血清阴性状态患者）患者中使用卡西瑞单抗-伊德维单抗的有条件建议，现在仅限于可进行快速病毒基因分型并确认感染了易受该药物影响的严重急性呼吸综合征冠状病毒2（下称SARS-CoV-2）变异株（如德尔塔）的病例。这一修订是鉴于已有临床前证据表明卡西瑞单抗-伊德维单抗对奥密克戎BA1变异株缺乏疗效。关于先前不在COVID-19患者中使用瑞德西韦的有条件建议，新的试验数据已导致指南制定小组开展持续的证据审查，并有望在本指南的下一版中更新该建议。<p>先前的建议：</p><p>针对COVID-19重症或危重症患者的建议：</p><ul style="list-style-type: none">强烈建议使用全身性皮质类固醇；强烈建议使用白细胞介素-6（白介素-6）受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗），联合皮质类固醇；强烈建议将巴瑞替尼作为白介素-6受体阻滞剂的替代药物，联合皮质类固醇用药。<p>针对非重症COVID-19患者的建议：</p><ul style="list-style-type: none">有条件建议对住院风险最高的患者使用索托维单抗；</div>
--

不建议非重症COVID-19患者使用：

- [有条件建议](#) 不使用全身性皮质类固醇。
- [强烈建议](#) 不使用恢复期血浆。

不建议COVID-19重症和危重症患者使用

- [建议](#) 除临床试验外不使用恢复期血浆；
- [有条件建议](#) 不使用鲁索替尼和托法替尼。

不建议使用，无论COVID-19的严重程度如何：

- [强烈建议](#) 不使用羟氯喹；
- [强烈建议](#) 不使用洛匹那韦/利托那韦。
- [建议](#) 除临床试验外不使用伊维菌素；

关于本指南：本版世界卫生组织（世卫组织）动态指南添加了关于非重症 COVID-19 患者使用莫努匹拉韦的新建议，并对现有建议进行了更新。当世卫组织认为有足够证据对某个药物制定建议时，指南制定小组通常会对该药进行评估。尽管指南制定小组在制定建议时采取个体患者的视角，但也会考虑对资源的影响、可接受性、可行性、公平和人权等因素。本指南遵循可信的指南的标准和方法而制定，并得到动态系统综述和网络荟萃分析(LNMA)的支持(1)(2)(3)。

更新与获取：这是本动态指南的第九次更新。它取代之前的版本（2020 年 9 月 2 日、2020 年 11 月 20 日、2020 年 12 月 17 日、2021 年 3 月 31 日、2021 年 7 月 6 日、2021 年 9 月 24 日、2021 年 12 月 7 日和 2022 年 1 月 14 日）。当前的指南及其早期版本可通过[世卫组织网站](#)(4)、[《英国医学杂志》](#)(5)和 MAGICapp（在线阅读，也可以 PDF 格式输出以供互联网接入受限的读者使用）查阅。动态指南在线上平台(MAGICapp)中编写、传播和更新，使用用户友好的格式和易于浏览的结构，可容纳动态更新的证据和建议，重点关注新内容的同时也在指南中更新原有建议。

世卫组织这份关于 COVID-19 治疗的动态指南与更长、更全面的 COVID-19 [临床管理指南相关联](#) (6)。关于使用药物预防（而非治疗）COVID-19 的指南已经单独发布在[世卫组织网站](#)(7)和 [《英国医学杂志》](#) (8)上，并由动态网络荟萃分析(下称 LNMA)支持(9)。

2. 缩略语

ALT	丙氨酸转氨酶
ARDS	急性呼吸窘迫综合征
CAP	社区获得性肺炎
CI	置信区间
COVID-19	2019 冠状病毒病
DOI	利益申报
eGFR	估算肾小球滤过率
FDA	美国食品和药物管理局
GDG	指南制定小组
GI	胃肠的
GRADE	建议分级的评估、制定和评价
GRC	准则审查委员会
IL-6	白介素-6
IMV	有创机械通气
JAK	Janus 激酶
LNMA	动态网络荟萃分析
MAGIC	神奇证据生态系统基金会
MD	平均差
OIS	最优信息样本量
OR	优势比
PICO	对象、干预、对照、结局
PMA	前瞻性荟萃分析
RCT	随机对照试验
RR	相对危险度/风险比
SAE	严重不良事件
TACO	输血相关循环超负荷
TRALI	输血相关性急性肺损伤
WHO	世界卫生组织

3. 引言

信息栏

截至 2022 年 2 月 20 日，已有超过 4.18 亿人被诊断患有 COVID-19 (10)。至此，大流行已经夺去了约 580 万人的生命(10)。疫苗接种对一些高收入国家的病例数和住院人数正在产生实质性的影响，但全球疫苗获取仍然有限，这意味着许多人群依然脆弱(10)(11)。即使在接种疫苗的个体中，疫苗的保护期以及针对 COVID-19 的现有疫苗和疗法对新出现的 SARS-CoV-2 变异株的疗效尚不确定。

综上所述，仍然需要更有效的 COVID-19 治疗方法。COVID-19 大流行——以及研究和错误信息的激增——凸显了对值得信赖、容易获得和定期更新的动态指导文件的需求，以正确理解新的研究结论，并为临床实践提供明确的建议(12)。

本动态指南根据 COVID-19 现有和新的药物治疗的随机对照试验中新出现的证据制定。目前有 5000 多项 COVID-19 干预措施的研究试验已经登记或正在进行（见第 9 节“新出现的证据”）(13)。其中包括在许多国家招募大量患者的大型国家和国际平台试验（如“康复”试验、世卫组织“团结”试验、REMAPCAP 和 ACTIV 试验），它们采用了务实和适应性的设计(14)(15)(16)(17)。正在进行的试验概况可以通过传染病数据观察站关于 COVID-19 临床试验登记的动态系统综述(13)和[世卫组织网站](#)获得。

与本指南相关的几个 LNMA 纳入了新出现的试验数据，并允许对多种 COVID-19 治疗方法的有效性进行对比分析。为了给动态指导文件提供信息，我们还使用了与 COVID-19 治疗相关的安全性、预后、患者价值观和偏好的其他相关证据。最近更新的对 COVID-19 的 232 个风险预测模型的动态系统回顾没有发现可信和适用的风险预测工具可为本第九版指南的建议提供参考(18)。

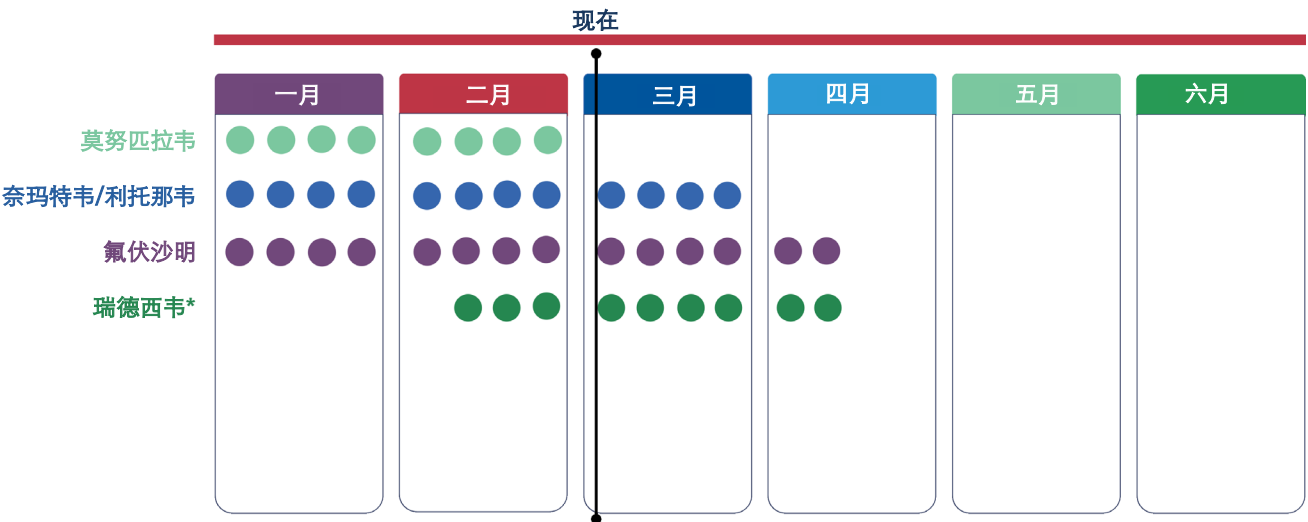
然而，现有的和不断发展的证据表明，针对所有对患者重要的结局，治疗效果仍然存在不确定性。此外，还需要有更好的证据来证明 COVID-19 患者的预后、价值观和偏好。此外，目前证据不断快速涌现，需要通过可信的证据解读和快速的临床实践指南向临床医生和卫生保健决策者提供信息。

4. 本次更新的触发因素和下一步发展

本世卫组织动态指南的第九版涉及对 COVID-19 患者使用莫努匹拉韦的情况。在此之前，LNMA 关于 COVID-19 药物治疗的更新纳入了六项随机对照试验(2)。它还包含了因奥密克戎 BA1 变异株的出现而更新的关于卡西瑞单抗-伊德维单抗的建议，以及指南制定小组正在进行的瑞德西韦证据审查，预期将在下一版指南中更新该建议。

图 1 显示了对本世卫组织动态指南关注的其他正在研究的疗法，也发布在[世卫组织门户网站](#)上(4)。每一个点代表一周时间。在决定指南要涵盖哪些疗法时，世卫组织考虑多种因素，包括可用证据在多大程度上可为建议提供参考等，并判断是否以及何时可能会有其他证据出现。世卫组织建立了一个常设指导委员会（见第 10 节）来评估新药建议的可能性和更新现有药物建议。

图 1. 评估中的 COVID-19 疗法



5. 理解和应用世卫组织的疾病严重程度定义

信息栏

本指南适用于所有 COVID-19 患者。根据世卫组织的严重程度定义(见下文) (6)，基于 COVID-19 病情的严重程度可能给出不同的建议。上述定义避免了必须就医才能确定患者所属亚组的情况。

世卫组织 COVID-19 疾病严重程度定义

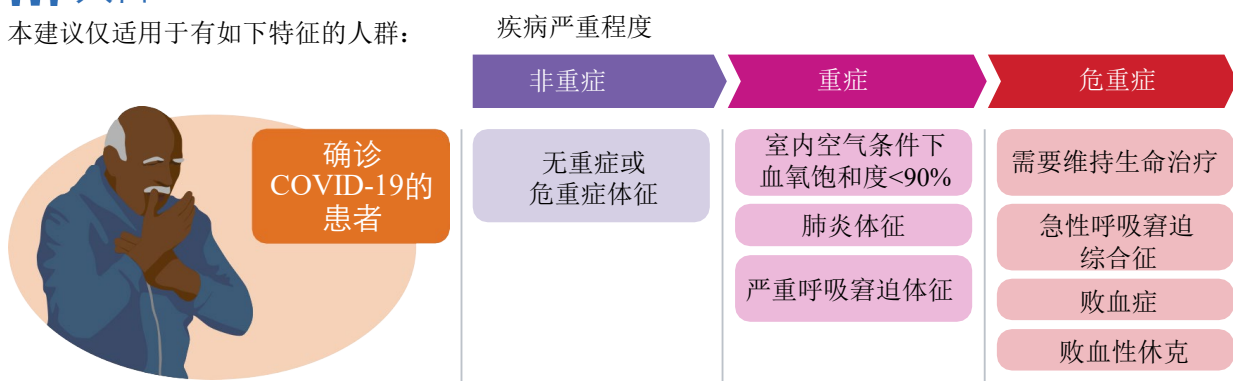
- **COVID-19 危重症**——定义为符合急性呼吸窘迫综合征（ARDS）、败血症、败血性休克的标准或其他通常需要提供维持生命治疗（如有创或无创机械通气或升压药治疗）的疾病的标准。
- **COVID-19 重症**——定义为符合以下任何一项：
 - 室内空气条件下血氧饱和度<90%；
 - 肺炎体征
 - 严重呼吸窘迫体征（成人使用辅助肌、不能说完整的句子，呼吸频率>30 次/分钟；儿童非常严重的胸部凹陷、发出咕噜声、中央性紫绀或出现肺炎体征以及任何其他一般危险体征，包括无法哺乳或饮水、嗜睡、抽搐或意识水平降低）。
- **COVID-19 非重症**——定义为不符合任何 COVID-19 重症或危重症标准。

警告：指南制定小组指出，用血氧饱和度 90%作为阈值来界定 COVID-19 重症是人为设定的，在定义患者病情的严重程度时应谨慎解读。例如，临床医生必须自己判断低血氧饱和度对于患有慢性肺病的患者而言是重症的体征还是正常体征。同样，对于肺部正常的患者，在室内空气条件下血氧饱和度为 90-94%可能被临床医生解读为不正常，并且对于临床表现每况愈下的患者，则可能解读为重症的早期体征。一般来说，如情况存疑，指南制定小组建议宁可将病情归于重症。

信息图说明了三个疾病严重程度组别和在实践中应用的关键特征。

人日

本建议仅适用于有如下特征的人群：



信息图由《英国医学杂志》和神奇证据生态系统基金会共同制作；由 Will Stahl-Timmins 设计（见《英国医学杂志》快速建议）。

6. 疗法建议

6.1 莫努匹拉韦（2022年3月3日发布）

针对COVID-19非重症患者（不包括孕妇和哺乳期妇女以及儿童）

新增有条件建议	新增
我们建议对于住院风险最高的人群使用莫努匹拉韦治疗（有条件建议）。	
<ul style="list-style-type: none">在缺乏可信工具预测感染SARS-CoV-2患者的住院风险的情况下，风险最高人群的典型特征包括未接种COVID-19疫苗、老年人或存在免疫抑制和/或慢性病（如糖尿病）的患者。对于住院风险最高人群以外的患者，绝对意义上的益处是微不足道的。对于住院风险最高的人群，应保留此干预措施，并在疾病早期给予。小组确定了10%为COVID-19住院风险的阈值，超过这一风险水平时大多数人会希望接受莫努匹拉韦的治疗。在缺乏临床证据的情况下，莫努匹拉韦对个体患者以及人群水平上的长期危害仍然未知。这些包括基因毒性，耐药性和新变异株的出现（见“作用机制”）。有条件的建议反映了在获得更多安全性数据之前，对使用莫努匹拉韦进行广泛治疗的关切。使用莫努匹拉韦时应伴有缓解策略，例如避免在年轻成人中使用该药物、积极的药物警戒计划以及监测病毒聚合酶和刺突序列（参见“理由”）。世卫组织建议的具有不同安全性特征的替代有效疗法可能是更可取的，如中和单克隆抗体（如索托维单抗），或者在可获得的情况下使用抗病毒药物（目前正在世卫组织评估中）。	

实用信息

路线、剂量和疗程：其他考虑因素参见实际问题的相关摘要（可在[此处](#)访问）。以下是关键要点的简明摘要：

- 根据建议所参考的大型试验中评估的方案，莫努匹拉韦的建议剂量为800毫克片剂，每天每12小时一次，持续5天。
- 应在病程中尽早给药。在纳入的研究中，莫努匹拉韦在发病后5天内给药。

决策证据

利弊
<p>在COVID-19非重症患者中，莫努匹拉韦很可能会减少入院时间和症状消退所需时间，并可能降低死亡率。莫努匹拉韦对机械通气的影响十分不确定。治疗不会增加导致停药严重不良事件的风险。</p> <p>然而，在缺乏临床数据的情况下，莫努匹拉韦的潜在长期危害尚不确定，这仍然是一个令人关切的问题。潜在的危害包括产生耐药性，以及莫努匹拉韦诱导突变风险的潜在危害。这些审议（见“理由”一节）基于莫努匹拉韦的作用机制和现有的临床前数据（见“作用机制”一节）。</p> <p>益处和潜在危害之间的平衡很接近，但如果与其他缓解策略一起实施以避免在个体和人群层面的危害（见“缓解策略”一节），则倾向于支持将其用于最高风险组的治疗。单独使用莫努匹拉韦治疗（与单独使用其他抗病毒疗法一样）可能与产生耐药性相关，正如使用其他抗病毒药物所见的情况（参见“作用机制”章节）。</p> <p>莫努匹拉韦在防范住院治疗方面的绝对益处取决于预后。指南制定小组定义了住院概率绝对减少6%的阈值，以代表大多数患者认为的重要益处。莫努匹拉韦将在住院风险最高（高于基线风险10%）的患者中产生这样的益处，例如那些未接种COVID-19疫苗的患者，老年人或患有免疫缺陷和/或慢性疾病的患者。在风险最高的人群中使用莫努匹拉韦的有条件建议体现了这一阈值：每1000名患者减少60例住院治疗，且预期绝对生存益处更大，尽管这一点在没有数据的情况下无法量化。</p> <p>由于缺乏公开报告或由调查人员提供的亚组数据，无法进行原计划的亚组分析。</p>

证据的确定性

证据摘要参考了六项试验，涉及被纳入LNMA（包括MOVE-OUT研究）的4796名参与者(19)。

证据的确定性评级为：在减少住院治疗方面，中等（因严重的不精确性而调低评级）；在死亡率方面，低（因严重的不精确性和间接性而调低评级）；在症状消退所需时间方面，中等（因严重的偏倚风险而调低评级）；机械通气，很低（由于极其严重的不精确性和严重的偏倚风险而调低评级）；以及，导致停药严重不良反应，高。

现有基于实证开发的用以确定患者住院风险的风险预测工具存在局限性，这是导致指南制定小组调低证据确定性等级的间接性原因的主要来源。(22) 此外，指南制定小组认为，可能出现一些变异株（包括奥密克戎）导致当前可用的单克隆抗体的药效降低，因此也存在一些间接性。

指南制定小组决定，对于低事件发生率所反映的很低基线风险的结局（如死亡），不因不精确性而调低确定性评级。

偏好和价值观

根据商定的价值观和偏好（见第7节），指南制定小组推断，几乎所有充分知情的、低住院风险的患者都会拒绝使用莫努匹拉韦，只有风险最高的患者（如未接种疫苗、老年人或免疫抑制的患者）会选择这种治疗。

在缺乏研究证据的情况下，指南制定小组在之前的一项调查中（参见卡西瑞单抗-伊德维单抗的建议）表达了这样一种观点，即大多数住院风险超过10%因而绝对风险可降低6%的患者会选择接受治疗，而大多数低于该风险水平的患者会拒绝治疗。指南制定小组为这项建议完成了一项类似的调查。指南制定小组表达了这样的观点：多数患者认为将绝对死亡风险降低每1000人3例（生存者从每1000名患者995人增加到998人）是很重要的。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

并非所有愿意选择接受此疗法的人都能获得莫努匹拉韦。这强化了莫努匹拉韦应保留给最高风险人群的观点。

令人关切的是，由于成本和可得性的原因，低收入和中等收入国家(LMICs)面临获取此项治疗的障碍(20)。在低收入和中等收入国家中，就莫努匹拉韦进行共同决策、并就其危害与益处开展沟通方面的挑战也可能增加。例如，在出现症状的最初5天，社会经济的弱势群体往往较少能获得服务（包括诊断测试和治疗），因而少有机会获取干预措施。因此，如果由风险最高的患者接受干预，可能会加剧卫生不公平。重要的是，各国应将COVID-19临床护理路径纳入卫生系统中可为COVID-19非重症患者提供护理的部分（即初级保健、社区护理环境）。

这些建议应激励调动所有可能的机制参与改善此干预措施的全球可及性。例如，2021年12月17日，世卫组织发布了第7次邀请，请COVID-19疗法制造商向世卫组织资格预审单位提交[产品评估意向书\(EOI\)](#)，其中包括莫努匹拉韦。如果该评估表明某一产品及其相应的生产（和临床）地点符合世卫组织建议的标准，则该产品将被列入联合国组织和其他机构认为可采购的医药产品清单。各国可根据可用资源制定自己的指南，并相应地确定治疗方案的优先次序。

获得SARS-CoV-2诊断：由于该建议强调需要在出现症状后5天内给与莫努匹拉韦治疗；增加诊断测试的可及性并确保其正确使用至关重要。因此，需要提供并使用可靠且及时的COVID-19诊断测试（包括使用核酸扩增检测（NAAT）和抗原快速诊断检测（Ag-RDT））来改善药物的可及性，特别是那些针对疾病早期阶段的药物。个人和训练有素的专业人员适当使用抗原快速诊断检测可以改善早期诊断和早期获得临床护理的机会，特别是在社区和初级卫生保健环境中。国家规划应优化其检测系统，以反映当地流行病学、应对目标、可用资源和人群需求。

理由

结合证据、基于临床前数据的安全关切、价值观和偏好以及可行性，提出了仅在住院风险最高的COVID-19非重症患者中使用莫努匹拉韦的有条件建议。最高风险人群的典型特征包括未接种疫苗者、老年人或存在免疫缺陷和/或慢性疾病（例如糖尿病）的患者。

只有少数风险最高的患者可能获得足够的益处来补偿治疗的风险以及其他局限性和缺点。这些包括缺乏识别高风险患者的可靠工具，药物的可得性有限以及下列总结的安全关切。

- 指南制定小组担心因使用新的抗病毒药物作为单一疗法而产生耐药性的风险（见“作用机制”部分）。关于耐药性多快出现存在很大的不确定性；因缺乏足够临床数据，指南制定小组的结论是仍存在很大的不确定性。
- 关于药物促进新变异株出现的风险，指南制定小组指出，该药物导致选择压力而产生新变异株的可能性很低；因缺乏足够的临床数据，仍存在很大的不确定性。
- 莫努匹拉韦在体外哺乳动物细胞中具有致突变性，但在动物模型或人类中没有致突变性的证据。因此，指南制定小组承认，与莫努匹拉韦相关的长期遗传毒性和恶性肿瘤的可能性存在不确定性。
- 鉴于大鼠幼崽对生长板厚度有影响的证据，莫努匹拉韦不应用于儿童。同样，由于在对妊娠动物给药时，莫努匹拉韦在动物后代中引起胚胎-胎儿致死性和致畸性，因此不应将其用于孕妇或哺乳期妇女。
- 指南制定小组承认，精子形成也可能特别容易受到莫努匹拉韦的致突变作用，但正在或近期接受莫努匹拉韦治疗的父亲所生育儿童的后果存在不确定性。

适用性

目前尚不确定本建议对儿童、哺乳期妇女和孕妇的适用性，因为所纳入的随机对照试验所招募的都是未怀孕的成年人。然而，指南制定小组的结论是不应向患有COVID-19的儿童、哺乳期妇女或孕妇提供莫努匹拉韦。此外，应向有生育计划的男性告知治疗对精子形成可能的遗传毒性作用（参见缓解策略部分）。与老年患者相比，年轻患者中未知的长期遗传毒性风险可能更高，因此应避免将其用于非高风险的年轻人。

指南制定小组还担心，对奥密克戎等新出现的需要关注的变异株，该药物是否仍能保持效力。尽管认为丧失效力缺乏分子学依据，但指南制定小组指出，较高的病毒载量和与之相关的疾病严重程度可能影响莫努匹拉韦的有效性。这代表了另一个不确定的领域，因为目前可用的数据不包括感染较新变异株（包括奥密克戎）的患者（见第9节）。

临床问题/PICO

对象：非重症COVID-19患者

干预：莫努匹拉韦

对照：标准治疗

摘要

证据摘要

莫努匹拉韦的LNMA参考了六项随机对照试验，这些试验在门诊环境中招募了4827名非重症患者；LNMA团队可访问4796名患者的数据。所有随机对照试验均已登记，没有一篇发表在同行评审的期刊上。纳入的研究中没有一项招募了儿童或孕妇。[附录](#)总结了莫努匹拉韦对比标准治疗的研究特征和偏倚风险评级、按结局划分的效果估计，以及相关森林图。

针对COVID-19非重症患者，建议分级的评估、制定和评价(GRADE)的结论摘要表显示：对于人们关注的结局，莫努匹拉韦与常规治疗对比的相对效果和绝对效果，以及由LNMA提供参考文献的证据确定性评级。(3)

亚组分析

指南制定小组要求进行五项预设的亚组分析：

1. 年龄：儿童（<19岁）、成人（20-60岁）、老年人（>60岁）。
2. 治疗开始时的疾病严重程度：非重症、重症、危重症。
3. 从出现症状起算的时间。
4. 血清学状态（血清阳性对比血清阴性）。
5. 疫苗接种状态（未接种疫苗对比已接种疫苗）。

研究没有纳入儿童，也没有纳入重症或危重症患者。所有研究均招募了出现症状之后5天内的未接种疫苗的个体。没有报告有关血清学状态的数据。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 莫努匹拉韦	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比 0.06 （95%置信区间 0-0.4） 基于6项研究中4796名参与者的数据。 （随机对照）	6 每1000人： 差异：每1000人减少6例 （95%置信区间减少6例 — 减少4例）	0 每1000人）	低 因严重的不精确性和间接性 ¹	莫努匹拉韦对死亡率可能有很小的效果。
机械通气	优势比1 （95%置信区间0.02-59.74） 基于1项研究中1220名参与者的数据。 （随机对照）	8 每1000人 差异：每1000人减少0例 （95%置信区间减少8例 — 增加317例）	8 每1000人	很低 因严重的偏倚风险和极为严重的不精确性 ²	莫努匹拉韦对机械通气的影响十分不确定。
住院 试验中的风险	优势比0.54 （95%置信区间0.3-0.89） 基于5项研究中4688名参与者的数据。 （随机对照）	35 每1000人 差异：每1000人减少16例 （95%置信区间减少24例 — 减少4例）	19 每1000人	中等 因严重的不精确性 ³	莫努匹拉韦很可能减少住院
住院 风险较高	优势比 0.54 （95%置信区间0.3- 0.89） 基于5项研究中4688名参与者的数据。 （随机对照）	60 每1000人 差异：每1000人少27例 （95%置信区间减少41例 — 减少6例）	33 每1000人	中等 因严重的不精确性 ⁴	莫努匹拉韦很可能减少住院

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 莫努匹拉韦	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
住院 风险最高	优势比0.54 (95%置信区间 0.3-0.89) 基于5项研究中4688名 参与者的数据。 (随机对照)	100 每1000人	57 每1000人	中等 因严重的不精确性 ⁵	莫努匹拉韦 很可能减少住院
导致停药 的不良反应	基于6项研究中4796名 患者的数据（随机对照）	0 每1000人	0 每1000人	高	在导致停药的不良 反应方面几乎没有 差异
症状消除 所需时间	越低越好 基于3项研究中3078名 患者的数据（随机对照）	9 天（中位数）	5.6 天（均值）	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁶	莫努匹韦很可能 减少症状持续时间
恶性肿瘤		体外和动物研究提示致癌的可能性		很低 无长期随访的 人类数据	莫努匹拉韦对 癌症的影响 十分不确定。

1. **间接性：严重。**整个人群的基线风险很低，这意味着对死亡率的任何影响都将非常小。有些人的基线风险要高得多，这些人不容易识别。对于这些患者，莫努匹拉韦可能对死亡率有重要影响。**不精确性：严重。**总共只有11个事件（对照组10个，莫努匹拉韦组1个）。
2. **偏倚风险：严重。**报告机械通气的唯一试验不是盲法试验。**不精确性：极为严重。**事件数量很少，导致包含重要和不重要影响的可信间隔很大。
3. **不精确性：严重。**可信区间上限包括对住院治疗的小而不重要的影响（每1000人减少4例）。
4. **不精确性：严重。**可信区间上限包括对住院治疗的小而不重要的影响（每1000人减少4例）。
5. **不精确性：严重。**可信区间上限包括对住院治疗的小而不重要的影响（每1000人减少4例）。
6. **偏倚风险：严重。**所有三项试验偏离预期干预的偏倚风险高（缺乏盲法）。一项试验因随机化隐匿可能不足而存在高偏倚风险。

解决安全关切的缓解策略

信息栏

新增

鉴于与莫努匹拉韦相关的安全关切（见“作用机制”部分），世卫组织认识到需要减轻个体患者和人群水平的风险。

有条件的建议考虑了这样一种策略：将干预限制在住院或死亡风险较高的患者身上。较高风险人群的典型特征包括年龄较大、患有免疫缺陷和/或慢性疾病（例如糖尿病）和未接种COVID-19疫苗者。更多详情参见世卫组织[免疫接种战略咨询专家组](#)COVID-19疫苗接种建议。

其他缓解策略包括：

- 关于使用莫努匹拉韦治疗的决定必须使用共享决策模型，确保临床医生对疗法的潜在益处和危害有良好的了解，并能够向患者解释这些益处和危害以便其做出充分知情的决策。参阅实用信息部分。
 - 莫努匹拉韦不应用于孕妇或哺乳期妇女或儿童。如果对怀孕存疑，应在开始治疗前进行验孕。如果考虑对育龄妇女进行治疗，应协助其在治疗期间以及最后一剂莫努匹拉韦后4天内进行节育咨询。
 - 对于有生育计划的男性，应告知其治疗对精子形成可能的暂时遗传毒性，并应建议那些与女性保持性活跃的男性，在治疗期间以及最后一剂莫努匹拉韦后至少3个月内采取节育措施(23)。
 - 与老年患者相比，年轻患者中遗传毒性的长期风险可能更高。因此应限制该药用于非高危人群的年轻人。
- 针对临床呼吸道样本中检测到的SARS-CoV-2（即可能包括聚合酶和刺突），应为接受治疗的患者（包括较高风险个体（免疫受损者））安排主动序列监测。
- 药物警戒：使用莫努匹拉韦时应伴有强有力的、积极的药物警戒计划。

6.1.1 作用机制

莫努匹拉韦是一种口服抗病毒药物，最初作为流感治疗药物开发，但尚未获批准。该药物抑制SARS-CoV-2的复制，广泛的体外效力与瑞德西韦相似，并在开发的早期被改用作SARS-CoV-2的抗病毒药物(24)(25)。

莫努匹拉韦是B-D-N4-羟基胞苷（下称NHC）的口服前体药物。它是一种核苷类药物，但作用机制涉及病毒的致命突变。这与其他抗病毒核苷类似药物（例如瑞德西韦以及用于艾滋病毒或丙肝病毒的药物）的链终止机制不同(26)。在复制核糖核酸（下称RNA）模板基因组期间，羟基胞苷由SARS-CoV-2依赖RNA的RNA聚合酶（RdRp）（而不是C或U核苷）纳入基因组或亚基因组RNA中。然后，由此产生的含有羟基胞苷的RNA本身被用作生成后续RNA的模板。预测这些后续RNA会突变，因而被认为不会形成功能性病毒(26)(27)。

莫努匹拉韦每日两次口服，而瑞德西韦则是每日一次通过静脉输注。在健康志愿者中，莫努匹拉韦（800mg）达到的活性代谢物的最大血浆浓度为3600纳克/毫升(28)。这高于瑞德西韦（2200纳克/毫升）(29)。然而，与瑞德西韦活性代谢物相比（35小时），莫努匹拉韦活性代谢物在人细胞系中的细胞内半衰期更短（3小时）(28)。

高剂量的莫努匹拉韦（250 毫克/公斤，每日两次）已被证明对感染SARS-CoV-2的叙利亚金仓鼠有效；然而，没有关于动物与人类血浆药代动力学的比较报告(30)。抗病毒活性的证据也来自一项对感染SARS-CoV-2的雪貂的较低剂量研究(31)。当莫努匹拉韦与法匹拉韦联合治疗受感染的叙利亚金仓鼠时，疗效大于单独给予任何一种药物(32)。

莫努匹拉韦保持对阿尔法和贝塔变异株的体内活性(33)，以及对德尔塔和奥密克戎变异株的体外活性(34)(35)。目前没有数据证明其对德尔塔或奥密克戎变异株的体内活性，虽然似乎没有支持活性丧失的分子学基础，但围绕更快的复制或传播速度是否可能影响药效仍存在不确定性。

耐药性的出现：某些用于其他病毒的核苷药物的耐药性产生是各不相同的；有些很容易出现，有些则出现得更慢。通常认为，对于给定药物和给定病毒，产生耐药性所需的突变数量越多，耐药性屏障越高。目前没有足够的证据以确定莫努匹拉韦对SARS-CoV-2的耐药性屏障有多高。根据使用其他核苷类抗病毒药物的经验（有些耐药性屏障高，有些耐药性屏障低），该药物将在个体体内产生耐药突变的选择压力，并有可能在人群水平上传播。

耐药性因病毒序列的固有多样性而出现，在病毒复制时自发发生。在药物的存在下，当偶然变异具有生存优势时，它们就会被选择，称为选择压力。有时病毒付出了健康成本，随后可以选择继发突变来恢复健康。主要的不确定性在于耐药性出现的速度，而并非是否会出现。对于免疫功能受损的患者，耐药性风险可能更高，因为该群体的复制更加长尾。在依从性差的患者中，病毒暴露于次优的药物浓度，也可能存在更高的耐药风险。联合使用药物会减慢耐药性出现的速度，因为与使用一种药物相比，需要更多的突变来赋予对多种药物以耐药性。值得注意的是，动物研究也表明联合用药更有效。耐药性给个体患者造成的风险是因疗效降低而导致的药物失效。如果耐药性被传播，则在人群水平上存在失去疗效的风险，并且后续与伴侣药物联合用药的尝试可能因“功能性的单一疗法”而徒劳无功。由于缺乏数据，无法估计耐药性的遗传屏障。因此需要非临床和/或临床数据，而目前尚无关于莫努匹拉韦的数据。

新变异株的出现：有人提出，由莫努匹拉韦的作用机制所致的随机诱变可能会增加病毒序列的多样性，这可能导致新变异株的更快出现(36)。与耐药性的考虑不同，缺乏概念基础支持莫努匹拉韦造成新变异株的出现的选择压力。鉴于莫努匹拉韦仅替代基因组中四个核苷酸碱基中的两个，而不是替代基因组中的所有核苷酸，其序列变异性相对较低。没有直接证据支持或反驳变异株假设，因此风险目前无法量化。

已承认的是，接受干预的患者数量越多，耐药性出现的速度越快，且导致新变异株产生的病毒基因组多样性风险越高。

非临床安全性：指南制定小组审查了美国食品和药物管理局用于授权紧急使用莫努匹拉韦的会议文件中关于莫努匹拉韦非临床安全性的公开数据（2021年11月30日）(37)。其中强调了以下安全关切：

- 遗传毒理学数据表明，莫努匹拉韦在体外具有致突变性，但在动物模型中没有致突变的证据。指南制定小组承认现有数据中存在不确定性并得出结论：根据现有信息，莫努匹拉韦对人类可能致癌，也可能不致癌。
- 在快速生长的大鼠中观察到与骨形成减少相关的生长板厚度的增加，但在小鼠、大鼠或狗中则没有观察到此种情况。指南制定小组因此决定不应将莫努匹拉韦用于儿童患者。
- 重要的是，在大鼠的10天幼崽中可检测到低浓度的NHC（0.09%母体暴露），这表明NHC存在于母乳中。指南制定小组决定不应将莫努匹拉韦用于儿童患者。
- 在发育和生殖毒理学评估中，观察到大鼠和兔子的胎儿体重减轻，较高的暴露也与大鼠的胚胎 - 胎儿致死性和致畸性有关。因此，莫努匹拉韦不应在妊娠期间给药。
- 缺乏与精子形成相关的可用数据，成年男性的精子形成可能特别容易受到突变原的影响。对正在或近期接受莫努匹拉韦治疗的父亲，缺乏数据以量化药物对其孕育的胚胎/胎儿的影响。

6.2 Janus激酶抑制剂（2022年1月14日发布）

信息栏

2022年1月14日，关于对COVID-19重症和危重症患者使用janus激酶（下称JAK）抑制剂（具体为巴瑞替尼、鲁索替尼和托法替尼）进行治疗的建议作为世卫组织动态指南第八版发布，并在《英国医学杂志》上作为快速建议发表。在该建议之前，药物治疗的LNMA提供了3项巴瑞替尼随机对照试验、2项鲁索替尼随机对照试验和1项托法替尼随机对照试验的数据(3)。在本第九版指南中，没有修订JAK抑制剂的建议。

巴瑞替尼，针对COVID-19重症或危重症患者

强烈建议使用

我们建议巴瑞替尼治疗（强烈建议使用）。

- 皮质类固醇也应与巴瑞替尼一起用于重症或危重症COVID-19患者（见第6.11节）。
- 之前已建议白介素-6受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）用于治疗COVID-19重症或危重症患者（见第6.6节）。白介素-6受体阻滞剂和巴瑞替尼不应同时使用，应视为替代药物。选择使用巴瑞替尼还是白介素-6受体阻滞剂取决于可获得性，以及临床和背景因素（见“理由”）。

实用信息

实际问题摘要中列举了其他考虑因素。在美国食品和药物管理局(FDA)基于巴瑞替尼的紧急使用授权(EUA)面向医疗保健提供者情况说明书中也可获得有用的信息(38)。以下是关键要点的简明摘要：

路线、剂量和疗程：

- 对于成人（估算肾小球滤过率≥60毫升/分钟/ 1.73平方米）建议剂量为每日4毫克，口服。
- 总共持续治疗14天或直至出院，以先到者为准。尚不清楚最佳治疗时长，建议的疗程反映了提供关于巴瑞替尼疗效证据的试验所用的治疗时间。

剂量方案调整：

- 白细胞减少症，肾功能损害或肝损伤的患者（注意：在治疗期间应监测这些参数）；
- 服用强有机阴离子转运蛋白3(OAT3)抑制剂（例如丙磺舒）的患者，因药物相互作用需减少剂量。

用药时机：与白介素-6受体阻滞剂相同，巴瑞替尼应与全身性皮质类固醇一起开始使用；没有明确在住院期间或病程中的具体使用时间。

决策证据

利弊

在重症或危重症患者中，巴瑞替尼很可能会降低死亡率以及机械通气时长，并缩短住院时间。它很可能几乎不会导致严重不良事件的增加。

将JAK抑制剂作为一类（而不是单个药物）进行了亚组分析，没有证据表明该亚组对较年轻（<70岁）与老年患者之间的相对风险有影响；COVID-19危重症对比重症患者；接受对比未接受皮质类固醇基线治疗者；以及接受对比未接受瑞德西韦基线治疗者。

证据的确定性

证据的确定性被评为：降低死亡率方面：中等（调低评级的原因是：对于一项大型正在进行的试验，由于接近28天的随访期相对较短，该试验可能不足以捕获所有可能改变效果和间接性估计的相关事件）；减少住院时间方面：高；在减少机械通气时长以及很少或未增加严重不良事件方面：中等（两者都因严重的不精确性而调低评级）；以及在通气需求方面：低，因非常严重的不精确性而调低评级。

指南制定小组特别指出，根据感染（如结核病）的背景流行率，世界不同地区严重感染（细菌和真菌）的风险可能有很大差异。鉴于巴瑞替尼用于治疗COVID-19的疗程较短，这可能并不那么重要，但由于纳入试验的地理分布有限且随访期短，证据是有限的。

偏好和价值观

应用商定的价值观和偏好（见第7节），指南制定小组推断，几乎所有充分知情的COVID-19重症或危重症患者都希望接受巴瑞替尼，因其可能降低死亡率，且有中等确定性证据表明其很少或未增加严重不良事件。巴瑞替尼对死亡率的益处被认为对患者至关重要，而关于其很少或未增加严重不良事件的中等确定性证据使指南制定小组更加放心。指南制定小组预计不同患者对这一干预措施的价值观和偏好鲜有差异。

资源和其他考虑因素

对资源的影响、公平和人权

与COVID-19的一些其他候选治疗相比，巴瑞替尼价格昂贵。该建议未考虑成本效益。在世界许多地方都难以获得此类药物，而且如果没有协调一致的努力，这种情况可能会持续下去，特别是在资源匮乏的地区。因此，此项强烈建议可能会加剧卫生不公平。另一方面，鉴于对患者的已证实益处，此项建议也应能激励人们采用所有可能的机制以提高此类疗法在全球的可获得性。各个国家可根据可用资源制定自己的指南并相应地确定治疗方案的优先次序。2021年12月17日，世卫组织发布了第7次邀请，请COVID-19疗法制造商向世卫组织资格预审单位提交[产品评估意向书\(EOI\)](#)，其中包括巴瑞替尼。

当药物短缺时，可能有必要通过临床分诊(6)确定使用巴瑞替尼的优先次序，例如优先基线死亡风险最高的患者（如危重症患者优先于重症患者）使用，因为他们获得的治疗的绝对益处最大。其他优先排序建议（缺乏直接证据）包括，重点优先临床病程持续恶化的患者，以及避免对已确诊多器官衰竭的患者使用巴瑞替尼治疗（这些患者的获益可能较小）。

可接受性和可行性

由于巴瑞替尼每天口服一次，住院患者应该很容易接受这种治疗。对于不能吞咽片剂的患者，可将巴瑞替尼压碎、溶于水中，并通过鼻饲管给予（参见实用信息）。

理由

当从证据出发强烈建议在重症或危重症COVID-19患者中使用巴瑞替尼时，指南制定小组强调了生存、缩短住院时间，易于给药、并且可能几乎没有可归因于该药物的严重不良事件等益处。指南制定小组承认，因纳入的试验相对较短的随访期，可能未准确捕获某些严重的不良事件（如真菌感染）。由于作用机制不同，指南制定小组将巴瑞替尼与其他（下述）JAK抑制剂分开考虑。

费用和药物的可及性是重要的考虑因素，同时指南制定小组也认识到这项建议可能会加剧卫生不公平。这一强烈建议将会推动解决这些问题，并促进各个区域和国家的最大可及性。指南制定小组预期患者的价值观和偏好没有重要差异，并判断其他背景因素不会改变本建议（见“决策证据”）。

新出现的证据

指南制定小组仔细考虑了一项大型试验（“康复”）的影响（该试验将患者随机分配到巴瑞替尼组或无巴瑞替尼组），以及研究人员将在相对近期报告该试验结果的可能性。关于该试验的不确定性包括同时接受白介素-6受体阻滞剂的患者所占比例（见下文）以及何时可获得该信息。指南制定小组认为，受到中等至高度确定性证据的支持，巴瑞替尼的益处充分，可立即强烈建议使用该药物，并准备在“康复”试验数据公布后视需要更新动态指南。

白介素-6受体阻滞剂与巴瑞替尼的角色关系

指南制定小组先前曾强烈建议对COVID-19重症或危重症患者使用白介素-6受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）。指南制定小组基于目前的证据仔细考虑了巴瑞替尼应作为白介素-6受体阻滞剂的替代药物还是作为其补充药物。二者的联合使用可能会不可接受地增加危害，包括继发性细菌和真菌感染。在缺乏增量益处证据的情况下，指南制定小组建议临床医生不要同时给药。

随之出现的问题是，基于何种依据在白介素-6受体阻滞剂和巴瑞替尼之间进行选择（见研究证据）。这些药物未经直接比较，因此其相对效果的最佳证据来自为这些指南提供信息的LNMA所进行的间接比较。与白介素-6受体阻滞剂相比，巴瑞替尼可降低死亡率（低确定性），并可能缩短机械通气的时长（低确定性）。药物对机械通气的影响可能很小或没有差异（低确定性），且导致停药的不良事件可能几乎没有差异（中等确定性）（参见研究证据中的研究结果摘要表）。

指南制定小组认为，低确定性证据不足以基于它们对患者重要的益处和危害的影响作出巴瑞替尼优于白介素-6受体阻滞剂的建议。因此，当两种药物都可用时，临床医生应根据其他考虑因素在二者之间进行选择。这些因素可能包括使用药物的体验和舒适度；地方机构政策；给药途径（巴瑞替尼是口服的；白介素-6受体阻滞剂是静脉注射的）；以及成本。

适用性

所纳入的随机对照试验都没有招募儿童，因此本建议对儿童的适用性尚不确定。在向孕妇或哺乳期妇女施用巴瑞替尼方面也存在不确定性。孕妇患者应与其卫生服务提供者讨论此疗法潜在的益处是否值得其对母亲和胎儿的潜在风险（见研究证据和实用信息标签），从而决定是否使用此疗法。

临床问题/PICO

- 对象：巴瑞替尼用于COVID-19重症或危重症患者
- 干预：巴瑞替尼
- 对照：标准治疗

摘要

证据摘要

巴瑞替尼的LNMA由三项随机对照试验支持，这些随机对照试验招募了2659名不同疾病严重程度的患者(39)(40)(41)。所有随机对照试验均已登记，其中两项发表在同行评议的期刊上(40)(41)；一项研究是预印本(39)。所有三项随机对照试验均在住院环境中招募患者。没有一项纳入的研究招募了儿童或孕妇。[此表](#)显示了随机对照试验的特征。

对于COVID-19重症或危重症患者，建议分级的评估、制定和评价(GRADE)的结论摘要表显示，对于人们关注的结局，巴瑞替尼与常规治疗对比的相对效果和绝对效果，以及由LNMA提供信息的证据确定性评级(1)。

基线风险估计值

对于重症和危重症，就死亡率这一关键结局应用的基线风险估计值为13%（130/1000）。对于本指南中的其他相关建议，其估计值来自针对重症和危重症患者的“团结”试验，并根据皮质类固醇的治疗效果进行了调整。对于其他结局，我们使用了提供证据的随机对照试验中对照组的中位数（见第7节）。

亚组分析

将JAK抑制剂作为一类而不是单个药物，针对其进行了四项预设的亚组分析：

1. 年龄：较年轻成年人（70岁以下）对比老年人（70岁及以上）。
2. 治疗开始时的疾病严重程度：非重症、重症、危重症。
3. 同时使用皮质类固醇。
4. 与基线瑞德西韦联合用药。

对于所有预设的效应修正因子，没有证据显示在关键结局的相对风险方面存在亚组效应。

结局 时限	研究结果和 衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 巴瑞替尼	证据的确定性 (证据质量)	简明语言摘要
死亡率	优势比0.62 (95%置信区间 — 0.44- 0.85) 基于3项研究中2659名参与者的数据。 (随机对照)	130 每1000人	85 每1000人	中等 因在大型随机对照试验中持续招募	巴瑞替尼很可能降低死亡率。
机械通气	优势比0.8 (95%置信区间 0.52 — 1.19) 基于2项研究中2434名参与者的数据 (随机对照)	116 每1000人	95 每1000人	低 因严重的不精确性 ¹	巴瑞替尼可能会减少机械通气。
导致停药的不良反应	基于2项研究中1611名患者的数据 (随机对照)	0 每1000人	5 每1000人	中等 因严重的不精确性 ²	巴瑞替尼很可能几乎不会导致严重不良事件的增加。
住院时长	越低越好， 基于3项研究中2652名参与者的数据。 (随机对照)	12.8 天（中位数）	11.4 天（均值）	高	巴瑞替尼缩短住院时间。
机械通气持续时间	越低越好 基于2项研究中328名参与者的数据。 (随机对照)	14.7 天（中位数）	11.5 天（均值）	中等 因严重的不精确性 ³	巴瑞替尼很可能会减少机械通气的时长。
临床稳定所需时间	越低越好， 基于2项研究中2558名参与者的数据。 (随机对照)	9.9 天（中位数）	8.9 天（均值）	低 因严重的不精确性 ⁴	巴瑞替尼可缩短临床稳定所需时间

1. 不精确性：非常严重。可信区间包括机械通气的重要减少和增加。

2. 不精确性：严重。可信区间包括不良反应的重要增加。

3. 不精确性：严重。可信区间内无重要差异。

4. 不精确性：非常严重。可信区间包括重要伤害和重要益处（使用 1 天作为最小重要差异阈值）。

临床问题/PICO

对象：巴瑞替尼用于COVID-19重症和危重症患者
干预：巴瑞替尼
对照：白介素-6受体阻滞剂

结局 时限	研究结果和 衡量标准	白介素-6受体阻滞剂	干预 巴瑞替尼	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比0.77 （置信区间95% — 0.53-1.1） 基于3项研究中2659名 参与者的数据。 （随机对照）	118 每1000人 差异：每1000人减少22例 （95%置信区间减少52例 — 增加9例）	96 每1000人	低 因在大型随机对照 试验中的严重的 不精确性和 持续招募 ¹	巴瑞替尼可能 降低死亡率。
机械通气	优势比1.01 （95%置信区间 — 0.61-1.6） 基于2项研究中2434名 参与者的数据 （随机对照）	94 每1000人 差异：每1000人增加2例 （95%置信区间减少38例 — 增加44例）	96 每1000人	低 因严重的不精确性 ²	机械通气方面可能 几乎没有差异。
导致停药的不良 反应	基于4项研究中2309名 参与者的数据。 （随机对照）	0 每1000人 差异：每1000人增加1例 （95%置信区间 减少11例-增加15例）	1 每1000人	中等 因严重的不精确性 ³	在导致停药的严重 不良事件方面 很可能几乎 没有差异
住院时长	越低越好 基于3项研究中2652名 参与者的数据。 （随机对照）	8.1 天（中位数） 差异：平均差增加3.1天 （95%置信区间 减少3.8天-增加9.9天）	11.2 天（均值）	很低 因严重的偏倚 风险、严重的 不一致性和严重的 不精确性 ⁴	对住院时长的影响 十分不确定。
机械通气时长	越低越好 基于2项研究中328名 参与者的数据 （随机对照）	13.8 天（中位数） 差异：平均差减少2.2天 （95%置信区间减少5.3例 — 减少0.7例）	11.6 天（均值）	低 因严重的偏倚风险 和不精确性 ⁵	巴瑞替尼可能减少 机械通气的时长。
临床稳定 所需时间	越低越好 基于2项研究中2558名 参与者的数据 （随机对照）	8.4 天（中位数） 差异：平均差增加0.5天 （95%置信区间减少2.3例 — 增加3.2例）	8.9 天（均值）	低 因严重的偏倚风险 和不精确性 ⁶	对临床稳定所需 时间可能没有 重要影响。

1. 不精确性：严重。可信区间内无重要差异。
2. 偏倚风险：无严重风险。关于白细胞介素-6受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法试验。不精确性：非常严重。可信区间包括重要利益和重要危害。
3. 不精确性：严重。可信区间包括重要小但重要的危害。
4. 偏倚风险：严重。关于白细胞介素-6受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法试验。不一致性：严重。研究白介素-6受体阻滞剂的试验结果不一致：有些增加了住院时长，有些则缩短了住院时长。不精确性：非常严重。可信区间包括重要利益和重要危害。
5. 偏倚风险：严重。关于白细胞介素-6受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法试验。不精确性：严重。可信区间内无重要差异。
6. 偏倚风险：严重。关于白细胞介素-6受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法试验。不精确性：严重。可信区间包括重要危害和重要益处（使用1天作为最小重要差异阈值）。

鲁索替尼和托法替尼，针对COVID-19重症或危重症患者

有条件建议不使用

我们建议不使用鲁索替尼或托法替尼。(有条件建议不使用)

- 仅当巴瑞替尼和白介素-6受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）均不可用时，临床医生才应考虑使用这些药物。
- 指南制定小组强调需要更多的试验证据，以更好地为建议提供信息。

实用信息

途径，剂量和持续时间：在没有其他可用信息的情况下，我们参考试验特征表（[鲁索替尼](#)和[托法替尼](#)）来指导这些药物的给药。

用药时机：与白介素-6受体阻滞剂相同，鲁索替尼或托法替尼应与全身性皮质类固醇同时开始使用；没有明确在住院期间或病程中的具体使用时间。

决策证据

利弊

鲁索替尼或托法替尼对死亡率、机械通气需求和住院时长的影响仍不确定。托法替尼可能增加导致停药的不良事件。

将JAK抑制剂作为一类（而不是单个药物）进行了亚组分析，没有证据表明其对以下相对风险存在亚组影响：较年轻（70岁以下）对比老年患者；接受对比未接受皮质类固醇治疗者；COVID-19重症对比危重症患者；以及接受对比未接受瑞德西韦治疗者。

证据的确定性

由于小群组引起的严重的不精确性（鲁索替尼：两项随机对照试验，475名患者；托法替尼：一项随机对照试验，289名患者），事件少且间接性严重（与鲁索替尼的随机对照试验有关，大多数患者未接受皮质类固醇），对于两种药物的所有重点结局，证据确定性被评为低或很低。

偏好和价值观

应用商定的价值观和偏好（见第7节），指南制定小组推断，鉴于在死亡率和其他优先获益结局方面的证据确定性低或很低，以及严重不良反应的可能性仍存在，大多数充分知情的患者不希望接受鲁索替尼或托法替尼。然而，指南制定小组预计，由于尚未排除益处，并且由于可能存在JAK抑制剂的类效应（例如，巴瑞替尼为其他JAK抑制剂提供了间接的益处证据），在巴瑞替尼和白介素-6受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）不可用的情况下，少数充分知情的患者会选择接受其中一种或另一种药物。

资源和其他考虑因素

对资源的影响、公平和人权

指南制定小组指出，鉴于反对使用鲁索替尼或托法替尼的建议，确保药物可及性的努力应聚焦于目前建议的药物。

可接受性和可行性

由于鲁索替尼和托法替尼采取口服、每日两次，因此对于COVID-19重症和危重症住院患者，这种治疗应易于接受。对于无法吞咽整片的患者中，可以将药片溶于水中口服或通过鼻饲管给药（实用信息）。

理由

在基于证据有条件建议在重症或危重症COVID-19患者中不使用鲁索替尼或托法替尼时，指南制定小组强调了在死亡率、机械通气时长以及可能增加严重不良事件（尤其是对于托法替尼）方面，证据的确定性低或很低。

指南制定小组强调需要更多的试验证据，以更好地为建议提供信息；预期通过持续进行针对这些JAK抑制剂的试验获得证据。

适用性

纳入的随机对照试验均未招募儿童；鉴于此，此项建议对儿童的适用性尚不确定。在向孕妇或哺乳期妇女施用鲁索替尼或托法替尼方面也存在不确定性。

临床问题/PICO

对象： COVID-19重症或危重症患者

干预： 鲁索替尼

对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

对鲁索替尼进行的LNMA参考了2个随机对照试验，共招募了475名非重症、重症和危重症亚组的患者 (42) (43)。两项随机对照试验均已登记，一项发表在同行评审期刊上，一项仅是试验登记。两项随机对照试验均招募了住院患者。没有一项纳入的研究招募了儿童或孕妇。[此表](#)显示了随机对照试验的特征。

对于COVID-19重症或危重症患者，建议分级的评估、制定和评价(GRADE)的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，鲁索替尼与常规治疗对比的相对效果和绝对效果以及证据确定性评级。关于绝对效果估计值参考的基线风险估计值的来源，见第7节。

亚组分析

指南制定小组预设了针对所有关注的JAK抑制剂的几个亚组分析；其中未发现显著的相对亚组效应。详情请参阅巴瑞替尼建议随附的摘要。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 鲁索替尼	证据的确定性 (证据质量)	简明语言摘要
死亡率	优势比0.87 (95%置信区间 0.27- 2.85) 基于2项研究中472 名参与者的数据 (随机对照)	130 每1000人	115 每1000人	很低 由于严重的 间接性和 严重的不精确性 ¹	鲁索替尼的效果 非常不确定。
机械通气	优势比0.87 (置信区间95% 0.36- 2.04) 基于2项研究中472名 参与者的数据 (随机对照)	116 每1000人	108 每1000人	很低 由于严重的 间接性和 严重的不精确性 ²	鲁索替尼的效果 非常不确定。
导致停药的不良 反应	基于484项研究中 1名患者的数据。 (随机对照)	0 每1000人	5 每1000人	低 因严重的 不精确性 ³	鲁索替尼不会造成 导致停药的不良 反应的显著增加。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 鲁索替尼	证据的确定性 (证据质量)	简明语言摘要
		(95%置信区间减少11例-增加15例)			
住院时长	基于1项研究中 484名患者的数据。 (随机对照)	12.8 天 (中位数)	11.4 天 (均值)	很低 由于严重的 间接性和 严重的不精确性 ⁴	鲁索替尼对住院时 长的影响非常 不确定。
		差异: 平均差增加0.1天 (95%置信区间减少2.1例-增加2.4例)			
机械通气时长	越低越好 基于1项研究中3名参 与者的数据。 (随机对照)	14.7 天 (中位数)		很低 数据不足 ⁵	鲁索替尼对机械通气 时长的影响未知。
临床稳定 所需时间	越低越好 基于2项研究中472名 参与者的数据 (随机对照)	9.9 天 (中位数)	9.8 天 (均值)	很低 由于严重的 间接性和 非常严重的不精确 ⁶	鲁索替尼对临床稳定 所需时间的影 响非常不确定。
		差异: 平均差减少0.1天 (95%置信区间减少2.5例-增加2.8例)			

1. **间接性：严重。**大多数患者很可能没有接受基线皮质类固醇治疗。联合使用皮质类固醇可增强白细胞介素-6受体阻滞剂的有益作用。白细胞介素-6位于JAK路径的下游。因此，假如大多数患者接受类固醇治疗，鲁索替尼的作用可能更大。此外，鲁索替尼试验可能包括许多患有不严重疾病的患者。JAK抑制剂的有益作用可能仅限于重症或危重症的患者。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要利益和重要危害。
2. **间接性：严重。**大多数患者很可能没有接受基线皮质类固醇治疗。联合使用皮质类固醇可增强白细胞介素-6受体阻滞剂的有益作用。白细胞介素-6位于JAK路径的下游。因此，假如大多数患者接受类固醇治疗，鲁索替尼的作用可能更大。此外，鲁索替尼试验可能包括许多患有不严重疾病的患者。JAK抑制剂的有益作用可能仅限于重症或危重症的患者。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要利益和重要危害。
3. **不精确性：非常严重。**在报告这一结果的单项试验中，参加该研究的424名患者只有一个事件。
4. **间接性：严重。**大多数患者很可能没有接受基线皮质类固醇治疗。联合使用皮质类固醇可增强白细胞介素-6受体阻滞剂的有益作用。白细胞介素-6位于JAK路径的下游。因此，假如大多数患者接受类固醇治疗，鲁索替尼的作用可能更大。此外，鲁索替尼试验可能包括许多患有不严重疾病的患者。JAK抑制剂的有益作用可能仅限于重症或危重症的患者。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要利益和重要危害。
5. **偏倚风险：严重。间接性：严重。不精确性：非常严重。**
6. **间接性：严重。**大多数患者很可能没有接受基线皮质类固醇治疗。联合使用皮质类固醇可增强白细胞介素-6受体阻滞剂的有益作用。白细胞介素-6位于JAK路径的下游。因此，假如大多数患者接受类固醇治疗，鲁索替尼的作用可能更大。此外，鲁索替尼试验可能包括许多患有不严重疾病的患者。JAK抑制剂的有益作用可能仅限于重症或危重症的患者。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要伤害和重要益处（使用 1 天作为最小重要差异阈值）。

临床问题/PICO

对象：巴瑞替尼用于COVID-19重症或危重症患者

干预：托法替尼

对照：标准治疗

摘要

证据摘要

对托法替尼进行的LNMA参考了1个随机对照试验，该试验共招募了289名非重症、重症和危重症亚组的患者(44)。该试验已登记并发表在同行评议的期刊上；试验排除了儿童和孕妇。[此表](#)显示了随机对照试验的特征。

对于COVID-19重症或危重症患者，建议分级的评估、制定和评价(GRADE)的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，托法替尼与常规治疗对比的相对效果和绝对效果，以及证据确定性评级。关于绝对效果估计值参考的基线风险估计值的来源，见第7节。

亚组分析

指南制定小组预设了针对所有关注的JAK抑制剂的几个亚组分析；其中，未发现显著的相对亚组效应。详情请参阅巴瑞替尼建议随附的摘要。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 托法替尼	证据的确定性 (证据质量)	简明语言摘要
死亡率	优势比0.47 (95%置信区间 0.11- 1.63) 基于1项研究中289名 参与者的数据。 (随机对照)	130 每1000人	78 每1000人	很低 因严重的不精确性 ¹	托法替尼的 效果不确定。
机械通气	优势比0.5 (95%置信区间 0.17- 1.37) 基于1项研究中289名 参与者的数据。 (随机对照)	116 每1000人	68 每1000人	很低 因严重的不精确性 ²	托法替尼的效果 不确定。
导致停药的不良 反应	基于1项研究中284名 参与者的数据。 (随机对照)	0 每1000人	77 每1000人	低 因严重的不精确性 ³	托法替尼可能增加导 致停药的不良反应。
住院时长	越低越好 基于1项研究中 289名受试者的数据 (随机对照)	12.8 天 (中位数)	11.7 天 (均值)	低 因非常严重的 不精确性 ⁴	托法替尼可能减少机 械通气的时长。
机械通气 时长	(随机对照)	14.7 天 (中位数)		很低 无数据	托法替尼对机械 通气时长的影响 尚不清楚。
临床稳定 所需时间	(随机对照)	9.9 天 (中位数)		很低 无数据	托法替尼对临床稳定 所需时间的 影响未知。

- 1. **不精确性：极为严重。**可信区间包括重要利益和重要危害。总共只有12次事件。
- 2. **不精确性：极为严重。**可信区间包括重要利益和重要危害。总共只有12次事件。
- 3. **不精确性：非常严重。**事件很少：总共只有21次（托法替尼组为16/142，安慰剂组为5/142）。
- 4. **不精确性：非常严重。**可信区间内无重要差异。

6.2.1 作用机制

I型和II型细胞因子受体是受50多种白细胞介素，干扰素，集落刺激因子和激素使用的受体家族(45)。由这些受体触发的细胞内信号传导由Janus激酶(JAKs)介导，JAKs是激酶的一个小家族，包括JAK1，JAK2，JAK3和酪氨酸激酶2 (TYK2)。I型细胞因子包括 IL-2、IFN-γ、IL-12 和 TNFb，II型细胞因子包括 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13。

JAK抑制剂是一类通过对细胞因子信号传导的多因素作用来抑制细胞内信号传导的药物。因此，它们会干扰许多细胞反应，包括抗病毒反应，血管紧张素转换酶2(ACE2)表达，T细胞功能和分化以及巨噬细胞活化(45)。

巴瑞替尼、鲁索替尼和托法替尼是至少9种JAK抑制剂中的三种。这三种药物通常都被认为是非特异性JAK抑制剂，但不同JAK之间的特异性和效力差异是明显的。巴瑞替尼被描述为JAK1/JAK2抑制剂，鲁索替尼作为JAK1/JAK2>TYK2，托法替尼作为JAK3/JAK1>JAK2/TYK2；其他差异也已在上文描述过(45)(46)(47)。

已就JAK抑制剂用于治疗COVID-19进行评估研究，其剂量与批准用于其他适应症（如类风湿性关节炎，骨髓纤维化和溃疡性结肠炎）的剂量相同或更高。因此，合理性取决于在COVID-19中细胞因子信号传导的作用，而不是取决于研究剂量下的药代动力学是否足以抑制靶蛋白。在批准剂量、时间表、药代动力学、禁忌症以及其他适应症方面，这些药物存在显著差异。综合这些差异，基于当前可用数据进行全类推荐的信心受限。

6.3 索托维单抗（2022年1月14日发布）

信息栏

2022年1月14日，关于COVID-19重症和非重症患者使用索托维单抗的建议作为世卫组织动态指南[第八版](#)发布，并在《英国医学杂志》上作为[快速建议](#)发表。在此之前，LNMA提供了一项关于抗体和细胞疗法的非重症随机对照试验(2)。在本第九版指南中，没有修订索托维单抗的建议。

针对COVID-19非重症患者

有条件建议

我们建议对于住院风险最高的人群使用索托维单抗治疗（有条件建议）。

- 尽管索托维单抗能够大幅降低住院的相对风险，但除了那些住院风险最高的群体外，其他患者获得的绝对益处微不足道，因此应将此干预措施留给风险最高的群体。
- 小组确定了10%为COVID-19住院风险的阈值，超过这一风险水平时大多数人会希望接受索托维单抗的治疗。
- 在缺乏可信工具预测COVID-19感染患者住院风险的情况下，风险最高人群的典型特征包括未接种疫苗、老年人或存在免疫缺陷和/或慢性病（如糖尿病）的患者。
- 卡西瑞单抗-伊德维单抗也被有条件建议（见第6.5节），并且是索托维单抗的替代物；这两种药物不应同时给药。选择使用哪种单克隆抗体取决于可用性以及临床和背景因素，包括关于针对不同变异株有效性的新信息（见“理由”）。
- 重症或危重症COVID-19患者：根据现有证据，索托维单抗对重症或危重症COVID-19血清阴性患者的益处尚不清楚（见第6.5节中的卡西瑞单抗-伊德维单抗建议）。这意味着，如果卡西瑞单抗不可用并且考虑索托维单抗，需进行仔细的临床判断。在指南制定小组发布了本版建议后，有新的关于索托维单抗在此种情形下的试验证据发布，这些证据将在制定未来建议时与其它新出现的公开证据一起予以考虑。

实用信息

路线、剂量和疗程：其他考虑因素参见[实用问题的相关摘要](#)。以下是关键要点的简明摘要：

- 索托维单抗的授权剂量是单次30分钟静脉输注500mg，在SARS-CoV-2病毒检测阳性后并在出现症状后10天内尽快给药。
- 索托维单抗以浓缩溶液的形式提供，必须在给药前稀释。
- 患者在输注过程中应接受临床监测，并在输注完成后观察至少1小时。

决策证据

利弊

在非重症患者中，索托维单抗很可能减少住院治疗，对输注反应几乎没有影响，没有关于临床改善所需时间的数据。索托维单抗很可能对死亡率和机械通气没有或很少有影响。

由于缺乏公开报告或由调查人员提供的亚组数据，无法进行原计划的亚组分析。

证据的确定性

证据摘要参考一项随机对照试验，包括LNMA中的1057名患者(COMET-ICE) (51)。该试验提供了中等确定性的（由于严重的不精确性）减少住院治疗证据，高确定性的无输注反应证据，中等确定性的（由于严重间接性）死亡率无或小差异证据，低确定性的（由于严重间接性和不精确性）机械通气无或

小差异证据。

现有基于实证开发的、用以确定患者住院风险的风险预测工具存在局限性，这是导致指南制定小组调低证据确定性评级的间接性的主要来源。此外，指南制定小组认为一些间接性的原因是，可能出现一些变异株使当前可用的单克隆抗体的疗效降低。

在评价精确度时，指南制定小组考虑了绝对风险的估计值。因此，在事件发生率很低（例如，非重症患者死亡风险很低）的背景下，尽管存在相对风险和较宽的置信区间，但指南制定小组并未因不精确而降低评级。

偏好和价值观

应用议定的价值观和偏好（见第7节），指南制定小组推断，几乎所有充分知情的、低住院风险的患者都会拒绝使用索托维单抗，只有风险最高的患者（如未接种疫苗、老年人或免疫抑制的患者）会选择接受治疗。

在缺乏研究证据的情况下，在之前的一项调查中（参见卡西瑞单抗-伊德维单抗的建议），指南制定小组表达了这样一种观点，即大多数住院风险超过10%、因而绝对风险可降低6%的患者，会选择接受治疗，而大多数低于该风险水平的患者会拒绝治疗。这里也使用了这些阈值。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

指南制定小组注意到，所有愿意选择接受此疗法的人不太可能都能获得索托维单抗。这进一步支持了索托维单抗应留给住院风险最高患者的指导意见。

其他挑战包括要求通常在家接受治疗的患者接受静脉注射。可能需要专业诊所来确保安全有效地管理索托维单抗。要想大量使用这种干预措施，卫生保健系统必须解决这些挑战。

鉴于索托维单抗的成本和可用性，确保低收入和中等收入国家获得该治疗的障碍可能是巨大的。例如，在出现症状的最初5天，社会经济的弱势群体获得服务的频次往往较少），因而少有机会获取干预措施。因此，小组作出的由风险最高的患者接受干预的建议可能会加剧卫生不公平。另一方面，鉴于对患者已证明的益处，以及一些低收入和中等收入国家以及低收入国家(LICs)的疫苗覆盖率仍然很低，索托维单抗可能是减少未接种疫苗人群因COVID-19住院的有用工具。本建议应能激励调动所有可能的机制参与改善此干预措施的全球可及性。各国可根据可用资源制定自己的指南，并相应地确定治疗方案的优先次序。2021年12月17日，世卫组织发布了第7次邀请，请COVID-19疗法制造商向世卫组织资格预审单位提交[产品评估意向书\(EOI\)](#)，其中包括索托维单抗。

理由

结合证据，价值观和偏好以及可行性，提出了仅在住院风险最高的COVID-19非重症患者中使用索托维单抗的有条件建议。最高风险人群的典型特征包括未接种疫苗者、老年人或存在免疫缺陷和/或慢性疾病（例如糖尿病）的患者。

尽管有中等确定性证据表明可大幅降低住院的相对风险，但只有少数属于风险最高的患者才有可能获得足够的益处，以弥补此疗法的风险以及其他局限性和缺点。这些局限性包括缺乏可靠的工具来识别高危患者，为通常在社区接受治疗的患者提供肠外治疗，以及有限的药物可用性。

索托维单抗与卡西瑞单抗-伊德维单抗的角色关系

另一种单克隆抗体组合卡西瑞单抗-伊德维单抗也被有条件地建议用于住院风险最高的非重症 COVID-19患者。指南制定小组建议临床医生不要同时给药，因为缺乏证据表明同时给药会产生增量益处，并且从机理上看，获得增量益处的可能性很低。

然后，指南制定小组考虑了如何在两种药物之间进行选择。没有试验提供了头对头的比较。根据LNMA的间接比较（见研究证据中的GRADE结果摘要表），对于阿尔法和德尔塔变异株，药物对关键结局

的影响可能几乎没有差异。

目前和将来，单克隆抗体的选择将取决于在药物针对不同变异株的有效性方面的新信息和药物的可获得性，以及临床和背景因素。值得注意的是，LNMA中包含的随机对照试验是在奥密克戎变异株出现之前进行的。指南制定小组现正在充分考虑奥密克戎变异株如何影响疗效。

在先前发表对卡西瑞单抗-伊德维单抗的有条件建议之后，临床前证据表明，这对单克隆抗体组合在体外缺乏对奥密克戎变异株的中和活性(48)。据报道，索托维单抗在假病毒测定中保留了对奥密克戎的活性，但中和则要求更高的浓度(49)。需要更多的数据来确定在单克隆抗体的研究剂量下，是否得以维持对奥密克戎变异株的疗效，且在获得更多数据时将更新建议。

适用性

儿童和孕妇：纳入的随机对照试验仅招募非怀孕成年人；鉴于此，对儿童和孕妇的适用性尚不确定。指南制定小组没有理由相信患有COVID-19的儿童或孕妇对索托维单抗治疗的反应会有所不同。然而对儿童来说，住院的风险通常极低，因此指南制定小组推断，除非存在免疫抑制或其他重大风险因素，不应为儿童使用此干预措施。

COVID-19重症和危重症：最近发表的一项随机对照试验将546名因COVID-19住院的成年人随机分配到两种中和单克隆抗体疗法组（索托维单抗和BRII-196加BRII-198）或安慰剂组(50)。结果没有证明这些抗体疗法的益处，包括对血清阳性与血清阴性患者的亚组分析。虽然索托维单抗在重症和危重症COVID-19中的作用没有得到新试验的支持，但指南制定小组并未对其进行评估，因为小组关注的是在制定建议时有可用证据的COVID-19非重症患者；指南制定小组将充分考虑该试验以及任何其他可公开获得的新证据，以便未来制定索托维单抗的建议。

临床问题/PICO

对象： COVID-19非重症患者

干预： 索托维单抗

对照： 标准治疗

摘要

索托维单抗的LNMA参考了一项随机对照试验(COMET-ICE)对1057名有症状（症状发作后≤ 5 天）且至少有一个疾病进展危险因素COVID-19非住院患者进行了随机调查。在1057名随机患者中，LNMA团队可以访问1044名患者的数据。纳入的患者被随机分配接受单次输注500mg剂量的索托维单抗或安慰剂。患者中位年龄为53岁；46%是男性。意向治疗人群的随访中位数时间为72天。已接种疫苗的患者被排除在试验之外(51)。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，索托维单抗与标准治疗（安慰剂）相比的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。

亚组分析

指南制定小组要求进行四项预设的亚组分析：

- 1. 年龄：儿童对比成年人（70岁以下）对比老年人（70岁及以上）。
- 2. 治疗开始时的疾病严重程度：非重症、重症、危重症。
- 3. 出现症状的时间
- 4. 血清学状态

试验中没有数据可用于进行这些分析。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 索托维单抗	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比0.11 （95%置信区间 0-2.6） 基于1项研究中1044名 患者的数据。 （随机对照）	4 每1000人	0 每1000人	中等 因严重的间接性和 有关不精确性的一些担忧 ¹	索托维单抗很可能 对死亡率几乎没有影响。
机械通气	优势比0.11 （95%置信区间 0- 2.6） 基于1项研究中1044 名参与者的数据。 （随机对照）	18 每1000人	2 每1000人	低 由于严重的间接性 和关于不精确性的一些担忧 ²	索托维单抗很可能 对机械通气几乎没有影响。
住院 试验中的风险	优势比0.19 （95%置信区间 0.06-0.51） 基于1项研究中1044 名参与者的数据。 （随机对照）	35 每 1000 人	7 每 1000 人	中等 因严重的不精确性 ³	索托维单抗很可能会 减少住院。
住院 较高风险	优势比0.19 （95%置信区间 0.06-0.51） 基于1项研究中1044名 参与者的数据。 （随机对照）	60 每 1000 人	12 每 1000 人	中等 因严重的不精确性 ⁴	索托维单抗很可能会 减少住院。
住院 最高风险	优势比0.19 （95%置信区间 0.06-0.51） 基于1项研究中1044名 参与者的数据。 （随机对照）	100 每1000人	21 每1000人	中等 因严重的不精确性 ⁵	索托维单抗很可能会 减少住院。
输注反应	基于1项研究中1044名 参与者的数据。 （随机对照）	0 每1000人	0 每1000人	高	索托维单抗几乎 没有导致输注 反应的增加。
临床改善 所需时间				无数据	索托维单抗的作用 尚不明确。

1. **间接性：严重。**整个人群的基线风险很低，这意味着对死亡率的任何影响都将非常小。有些人的基线风险要高得多，这些人不容易识别。对于这些患者，索托维单抗可能对死亡率有重要影响。**不精确性：不严重。**在研究索托维单抗的单项试验中，只有四例死亡（均在安慰剂组）。
2. **间接性：严重。**整个人群的基线风险很低，这意味着对死亡率的任何影响都将非常小。有些人的基线风险要高得多，这些人不容易识别。对于这些患者，索托维单抗可能对机械通气有重要影响。**不精确性：严重。**事件很少 - 在单项试验中，只有四名患者接受了有创机械通气（均在安慰剂组）。
3. **不精确性：严重。**事件很少（总共25例：索托维单抗组4例，安慰剂组21例）；未达到最佳信息规模。
4. **不精确性：严重。**事件很少（总共25例：索托维单抗组4例，安慰剂组21例）；未达到最佳信息规模。
5. **不精确性：严重。**事件很少（总共25例：索托维单抗组4例，安慰剂组21例）；未达到最佳信息规模。

临床问题/PICO

对象：COVID-19非重症患者

干预：索托维单抗

对照：卡西瑞单抗-伊德维单抗

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 卡西瑞单抗- 伊德维单抗	干预组 索托维单抗	证据的确定性 (证据质量)	简明语言摘要
死亡率	优势比0.53 (95%置信区间 0.09-2.12) (随机对照)	2 每1000人 差异：每1000人减少1例 (95%置信区间 减少3例-增加0例)	1 每1000人	中等 因严重的间接性和 关于不精确性的 一些关切 ¹	在死亡率方面可能 没有或很少 有差异。
机械通气	优势比0 (95%置信区间 0-0.01) (随机对照)	6 每1000人 差异：每1000人减少4例 (95%置信区间 减少4例-减少0例)	2 每1000人	中等 因严重的间接性和 关于不精确性的 一些担忧 ²	机械通气方面可能 几乎没有差异。
住院	优势比0.68 (95%置信区间 0.21-1.97) (随机对照)	35 每1000人 差异：每1000位少11位 (95%置信区间 减少27例-增加32例)	24 每1000人	中等 因严重的间接性和 关于不精确性的 一些关切 ³	在住院方面可能 没有或很少 有差异。
输液反应	(随机对照)	0 每1000人 差异：每1000人减少0例 (95%置信区间 减少13例-增加13例)	0 每1000人	高	输注反应几乎 没有差异。
临床改善 所需时间				无数据	索托维单抗的作用 尚不明确。

1. **间接性：严重。**整个人群的基线风险很低，这意味着对死亡率的任何影响都将非常小。有些人的基线风险要高得多，这些人不容易识别。对于这些患者，对死亡率的影响是不确定的。**不精确性：不严重。**在研究索托维单抗的单项试验中，只有四例死亡（均在安慰剂组）。
2. **间接性：严重。**整个人群的基线风险很低，这意味着对机械通气的任何影响都将非常小。有些人的基线风险要高得多，这些人不容易识别。对于这些患者，机械通气方面是否存在重要差异尚不确定。**不精确性：不严重。**事件很少 - 在单项试验中，只有两名患者接受了有创机械通气（均在安慰剂组）。
3. **间接性：严重。**高危患者不易识别。**不精确性：不严重。**

6.3.1 作用机制

索托维单抗（VIR-7831；GSK4182136）是一种单一的人源单克隆抗体，可与SARS-CoV-2刺突蛋白的保守表位结合，防止病毒进入细胞。

索托维单抗是一种Fc工程的IgG单克隆抗体，预计其半衰期比未改造的IgG单克隆抗体长，但没有关于其在人体中半衰期的公开数据。没有已发表的临床前或人类药代动力学数据可供审查；因此，评估基于公共监管信息和葛兰素史克的产品专论(52)。

在感染SARS-CoV-2的叙利亚金仓鼠模型中，在5毫克/公斤IP下证明了抗病毒活性，但使用的抗体版本不是Fc工程的(52)。在Vero E6细胞中实现了SARS-CoV-2(USA WA1/2020)的中和，EC90值为0.19纳克/毫升(53)。COMET-ICE中的索托维单抗血清浓度（单次500毫克静脉输注）提供几何平均C_{max}（在1小时静脉输注结束时）为117.6纳克/毫升（N = 129，CV% 40）以及第29天几何平均血清浓度为24.5纳克/毫升(53)。因此，预计29天后，人群平均血清浓度将是体外中和SARS-CoV-2原始菌株所需的浓度的129倍。

来自Vir生物技术的作者的一篇综述手稿表明，对于所有测试的受关注变异株（当时不包括奥密克戎），索托维单抗的中和损失不到10倍(54)。

[美国食品和药物管理局紧急使用授权](#)中的信息还声明，在伪型病毒样颗粒中和测定中，索托维单抗对阿尔法，贝塔，伽马，艾普西隆，约塔，卡帕，德尔塔（包括K417N），拉姆达和缪的活性“无变化”(53)。据报道，索托维单抗在假病毒测定中保持对奥密克戎的活性，但与野生型病毒相比，中和需要更高的浓度(49)。需要更好地了解药代动力学 - 药效学关系，以确定这种降低的活性对疗效的影响。

已有描述在患者中迅速出现对作为单一药物给药的其他单克隆抗体的耐药性，但迄今为止针对索托维单抗尚未有此临床描述。然而，在细胞培养物的选择压力下，刺突蛋白保守表位中确实出现了E340A氨基酸替换，随后使用假病毒测定的表征结果是对索托维单抗的敏感性降低超过100倍(53)。进入表位的其他16种替换也被描述为使索托维单抗的中和减少5.4倍至超过297倍(53)。因此，在实验条件下可能会出现对索托维单抗的耐药性，但患者中发生这种情况的速度和最终的临床后果存在不确定性。

6.4 恢复期血浆（2021 年 12 月 7 日发布）

信息栏

2021年12月7日，关于COVID-19非重症、重症和危重症患者的恢复期血浆的建议作为世卫组织动态指南第七版发布，并在《英国医学杂志》上作为快速建议发表。在此之前，关于抗体和细胞疗法的LNMA(2)提供了不同疾病严重程度的16项随机对照试验 (2)。在本第九版指南中，未对恢复期血浆的建议进行修改。

针对 COVID-19 非重症患者(不符合重症或危重症标准)

建议不使用

我们建议不要使用恢复期血浆治疗。(强烈建议不使用)

实用信息

指南制定小组强烈建议不使用恢复期血浆治疗 COVID-19 非重症患者，并建议不要在非临床试验中对 COVID-19 重症和危重症患者使用恢复期血浆。因此，我们不会详细论述与恢复期血浆相关的许多实践问题，包括但不限于：潜在供血者的识别与招募、血浆的采集、血浆的储存和分配，以及给受血者输注恢复期血浆。

决策证据

利弊

在非重症患者中，恢复期血浆不会对死亡率产生重要影响。恢复期血浆很可能不会对机械通气产生影响。没有关于恢复期血浆对住院风险影响的评估数据，因此在这方面的影响非常不确定。

恢复期血浆很可能不会导致输血相关性急性肺损伤（TRALI）、输血相关循环超负荷(TACO)或过敏反应风险的显著增加。

证据的确定性

死亡率的证据确定性为高，而由于严重的偏倚风险，机械通气的证据确定性被定为中等。由于存在严重的偏倚风险，输血相关性急性肺损伤和输血相关循环超负荷的确定性被评为中等，由于担忧偏倚风险和不精确性，过敏反应的证据确定性被评为中等。

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，几乎所有完全知情的患者都会根据关于相对利弊的现有证据，选择不接受恢复期血浆进行治疗。从人群角度来看，可行性、可接受性、公平和成本是需要考虑的其他重要因素，详见第 7 节。

对于非重症患者，指南制定小组认为资源和可行性问题在门诊环境中可能更大，大规模调动恢复期血浆使用的可行性恐怕值得怀疑。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

指南制定小组指出，恢复期血浆的使用需要配以大量的资源，包括识别潜在的供血者、对供血者进行检测以确保抗 SARS-CoV-2 抗体具有足够的滴度、采集供血者血浆、储存血浆、将血浆运输到受血者所在地以及血浆输注。这些资源和可行性问题对于那些在门诊中占大多数的非重症患者来说十分复杂。此外，这一治疗过程成本高、耗时长。考虑到非重症患者的数量大且该亚组患者的事件发生率低，大规模调动恢复期血浆的使用的可行性值得怀疑。

虽然输血对大多数人来说是可以接受的，但也有一部分人不接受异体输血。在大多数司法管辖区，还存在与血液制品输注相关的监管挑战。

理由

证据、价值观和偏好以及可行性结合在一起，促成了对 COVID-19 非重症患者不使用恢复期血浆的强烈建议。最重要的是，鉴于对 COVID-19 非重症和危重症/重症患者的任何关键或重要结局都没有显示出益处，指南制定小组认为没有理由耗费资源（包括时间和成本）使用恢复期血浆进行治疗。建议还考虑了可能的相关危害（尽管在证据摘要中没有说明，但血液制品输注总是存在潜在危害）、非重症患者的基线死亡率、机械通气和住院风险低的情况，以及使用恢复期血浆的可行性方面的挑战。

滴度

不同被纳入的试验使用的中和抗体滴度差异很大，超过一半的试验根本没有报告或考虑受血者滴度。事实上，最大的试验（“康复”试验）根本没有报告供血者的抗体滴度。即使报告了滴度，测定方法和输注的血浆量也各不相同。因此不可能根据供血者滴度水平进行分析或进行的可信亚组效应的评估。

适用性

本建议对儿童和孕妇的适用性目前尚不确定，因为所纳入的随机对照试验招募的都是没有怀孕的成年人。指南制定小组不认为 COVID-19 患儿对恢复期血浆治疗会有任何不同的反应。然而，儿童的住院风险通常极低，指南制定小组推断在没有免疫抑制或其他重大风险因素的情况下，儿童不应接受此干预措施。

临床问题/PICO

对象： COVID-19 非重症患者

干预： 恢复期血浆

对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

对恢复期血浆进行的 LNMA 纳入了 16 个随机对照试验，共招募了 16236 名非重症、重症和危重症亚组的患者。所有随机对照试验均已登记，其中 80%的试验发表在同行评议的期刊上；20%发布了预印本。99%的参与者为住院患者；其中 15%在重症监护室（ICU）接受治疗。1%的患者从门诊招募。没有一项研究招募了儿童或孕妇。[此表](#)列出了随机对照试验的特征，其中两项试验使用血浆替代品作为安慰剂，没有被包括在证据摘要中。我们知晓另有两个已发表的随机对照试验将恢复期血浆与标准治疗或安慰剂进行了比较(55)(56)，但这两个试验没有被纳入提交给指南制定小组的、形成本建议基础的最新分析中。

对于 COVID-19 非重症患者，建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，恢复期血浆与常规治疗对比的相对效果和绝对效果，并显示了证据确定性评级。作为证据摘要基础的 LNMA(2)汇总了 4 个随机对照试验中 1602 名患者的死亡率结局数据，除过敏反应外（8 个随机对照试验，243 名患者），其他结局的可用数据较少。参阅第 7 节了解影响绝对效果估计值的基线风险估计值的来源。

亚组分析

我们预先指定了对以下相关亚组进行分析：

1. 年龄：年轻成年人（70 岁以下）对比老年人（70 岁以上）。

2. 疾病严重程度（治疗开始时）：非重症对比重症和危重症。

3. 治疗剂量：高滴度血浆对比低滴度血浆。

在有足够数据的亚组中，我们发现疾病严重程度（p=0.80）和年龄（p=0.84）对死亡率没有显著的亚组效应，疾病严重程度（p=0.17）对机械通气没有显著的亚组效应。

结局 时限	研究结果和 衡量标准	对照组 不使用恢复期血浆	干预组 使用恢复期血浆	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 最接近 90 天	优势比 0.83 (95%置信区间 0.43-1.46) 基于 4 项研究中 1602 名患者的数据 ¹ (随机对照)	3 每 1000 人	2 每 1000 人 差异：每 1000 人减少 1 例 (95%置信区间 减少 2 例—增加 1 例)	高 ²	恢复期血浆对死亡率没有重要影响。
机械通气 最接近 90 天	优势比 0.71 (95%置信区间 0.18-1.77) 基于 3 项研究中 705 名患者的数据 ³ (随机对照)	6 每 1000 人	4 每 1000 人 差异：每 1000 人减少 2 例 (95%置信区间 减少 5 例—增加 5 例)	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁴	恢复期血浆很可能 对机械通气没有影响。
输血相关性急性 肺损伤(TRALI) 28 天内	基于 4 项研究中 1365 名患者的数据 ⁵ (随机对照)	0 每 1000 人	0 每 1000 人 差异：每 1000 人减少 0 例 (95%置信区间 减少 5 例—增加 6 例)	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁶	恢复期血浆很可能 不会导致输血相关性 急性肺损伤显著 增加。
输血相关循环 超负荷 (TACO) 28 天内	基于 4 项研究中 1442 名患者的数据 ⁷ (随机对照)	0 每 1000 人	5 每 1000 人 差异：每 1000 人增加 5 例 (95%置信区间 减少 3 例—增加 12 例)	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁸	恢复期血浆很可能 不会导致输血相关 循环超负荷的显著 增加。
过敏反应 28 天内	优势比 3.25 (95%置信区间 1.27-9.3) 基于 8 项研究中 15243 名患者的 数据 ⁹ (随机对照)	3 每 1000 人	10 每 1000 人 差异：每 1000 人增加 7 例 (95%置信区间 增加 1 例—增加 24 例)	低 中等 由于对偏倚风险和 不精确性的担忧 ¹⁰	恢复期血浆很可能 不会导致过敏反应的 显著增加。

1. 系统综述。基线/对照组：干预组的参考对照组。支持性参考文献：[57], [58], [60], [61]。
2. 偏倚风险：不严重。指南制定小组没有因缺乏盲法导致的偏倚风险而降低评级。
3. 系统综述。基线/对照组：干预组的参考对照组。支持性参考文献：[57], [58], [61]。
4. 偏倚风险：严重。不精确性：不严重。指南制定小组没有因为不精确性而降低评级，因为可信区间排除了一个重要益处和重要危害。
5. 系统综述。基线/对照组：干预组的参考对照组。支持性参考文献：[58], [59], [62], [63]。
6. 偏倚风险：严重。大多数患者被招募至非盲研究。不精确性：不严重。指南制定小组决定不因不精确性而降低评级，因为可信区间排除了一个重要效果，而且基线风险很低。
7. 系统综述。基线/对照组：干预组的参考对照组。支持性参考文献：[57], [59], [62], [63]。
8. 偏倚风险：严重。大多数患者被招募至非盲研究。不精确性：不严重。指南制定小组决定不因不精确性而降低评级，因为可信区间排除了一个重要效果，而且基线风险很低。
9. 系统综述。基线/对照组：干预组的参考对照组。支持性参考文献：[57], [59], [60], [62], [63], [64], [65], [66]。
10. 偏倚风险：严重。2 项试验（491 名患者；占总数的 3%）的偏倚风险低，而 6 项试验（14 910 名患者）的偏倚风险高。不精确性：严重。指南制定小组一致认为可信区间包含一些对过敏反应的担忧，尽管也承认基线风险低。

针对 COVID-19 重症或危重症患者

仅在研究环境中

我们建议不要使用恢复期血浆治疗 COVID-19，除非在临床试验中。（仅在研究环境中建议使用）

实用信息

指南制定小组建议不要在非临床试验中给 COVID-19 重症或危重症患者使用恢复期血浆进行治疗，并强烈建议不要使用恢复期血浆治疗 COVID-19 非重症患者。因此，我们不会详细论述与恢复期血浆相关的许多实践问题，包括但不限于：潜在供血者的识别与招募、血浆的采集、血浆的储存和分配，以及给受血者输注恢复期血浆。

决策证据

利弊

对于重症/危重症患者，恢复期血浆可能不会对死亡率、机械通气、症状改善时间、住院时间或无呼吸机天数产生重要影响。

恢复期血浆很可能不会导致输血相关性急性肺损伤、输血相关循环超负荷或过敏反应的风险显著增加。然而，尽管证据摘要中没有说明，但血液制品输注总会存在潜在危害。

证据的确定性

由于对间接性、偏倚风险和不精确性的担忧，死亡率的证据确定性评为低。因为存在严重的偏倚风险和严重的不精确性，指南制定小组将机械通气、住院时间和无呼吸机天数的确定性下调为低，因为非常严重的不精确性，将症状改善时间的证据确定性下调为低。

由于存在严重的偏倚风险，输血相关性急性肺损伤和输血相关循环超负荷的证据确定性被评为中等，由于对偏倚风险和不精确性的担忧，过敏反应的证据确定性被评为中等。

偏好与价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，几乎所有完全知情的患者都会根据关于相对利弊的现有证据，选择不接受恢复期血浆进行治疗。从人群角度来看，可行性、可接受性、公平和成本是需要考虑的其他重要因素，详见第 7 节。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

指南制定小组指出，恢复期血浆的使用需要配以大量的资源，包括识别潜在的供血者、对供血者进行检测以确保抗 SARS-CoV-2 抗体具有足够的滴度、采集供血者血浆、储存血浆、将血浆运输到受血者所在地以及血浆输注。这些资源和可行性问题对于那些在门诊中占大多数的非重症患者来说十分复杂。此外，这一治疗过程成本高、耗时长。

虽然输血对大多数人来说是可以接受的，但也有一部分人不接受异体输血。在大多数司法管辖区，还存在与血液制品输注相关的监管挑战。

理由

经过大量讨论，指南制定小组决定建议对 COVID-19 重症/危重症患者不使用恢复期血浆，除非在临床试验的情况下。鉴于低确定性证据表明对死亡率、机械通气和症状改善时间的效果很小或没有效果，以及可能会产生相关危害（尽管在证据摘要中没有表明，但血液制品的输注总是存在潜在的危害），小组一

致认为，针对这些对患者重要的结局进行进一步研究很有价值。这项针对重症/危重症的研究还考虑到了可行性（患者已经住院）和基线死亡率风险，以及对生命支持干预措施的需要（重症/危重症的需要更高）。小组将高滴度产品确定为未来研究的最优先事项，并认为有必要报告供血者的滴度和输注量以了解在受血者体内的滴度稀释情况。同样，小组将血清阴性的 COVID-19 患者确定为恢复期血浆未来研究的最优先对象。

当证据确定性为低时，建议仅在临床试验中使用该药物是合适的，未来的研究有可能降低关于此干预措施效果的不确定性，并以合理的成本进行。

临床问题/PICO

- 对象： COVID-19 重症和危重症患者
- 干预： 恢复期血浆
- 对照： 标准治疗

摘要

恢复期血浆的证据摘要

请参见上文对 COVID-19 非重症患者的摘要。里面有关于 LNMA 和 16 个涉及各种疾病严重程度的被纳入的试验的细节，以及按年龄、疾病严重程度或恢复期血浆剂量进行的亚组分析，但没有发现可信效果。

对于 COVID-19 重症和危重症患者，建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，恢复期血浆与常规治疗对比的相对效果和绝对效果，并显示了证据确定性评级。作为证据摘要基础的 LNMA(2)汇总了 10 项研究中 14366 名患者的死亡率结局数据，其他结局的可用数据较少。

基线风险估计值

对于重症和危重症的死亡率这一关键结局，应用的基线风险估计值为 13%（130/1000）。本指南中的其他相关建议的估计值来自针对重症和危重症患者的“团结”试验，并根据皮质类固醇的治疗效果进行了调整。对于其他结局，我们使用了形成证据的随机对照试验中对照组的中位数（见第 7 节）。

亚组分析

我们预先指定了对以下相关亚组进行分析：

1. 年龄：年轻成年人（70 岁以下）对比老年人（70 岁以上）。
2. 疾病严重程度（治疗开始时）：非重症对比重症和危重症。
3. 治疗剂量：高滴度血浆对比低滴度血浆。

大多数亚组没有足够的相关结局数据来进行亚组分析。

在有足够数据的亚组中，我们发现疾病严重程度（p=0.80）和年龄（p=0.84）对死亡率没有显著的亚组效应，疾病严重程度（p=0.17）对机械通气没有显著的亚组效应。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 不使用恢复期 血浆	干预组 使用恢复期血浆	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 最接近 90 天	优势比 0.92 (95%置信区间 0.7-1.12) 基于 10 项研究中 14366 名患者的数据 ¹ (随机对照)	130 每 1000 人：	121 每 1000 人	很低 由于对间接性、 偏倚风险和 不精确性的担忧 ²	恢复期血浆对 死亡率可能效果 很小或没有。
机械通气 最接近 90 天	优势比 0.92 (95%置信区间 0.46-1.68) 基于 5 项研究中 623 名患者的数据 ³ (随机对照)	86 每 1000 人	80 每 1000 人	低 由于严重的偏倚 风险和严重的 不精确性 ⁴	恢复期血浆对 机械通气可能 没有影响。
输血相关性急性肺 损伤(TRALI) 28 天内	基于 4 项研究中 1365 名患者的数据 ⁵ (随机对照)	0 每 1000 人	0 每 1000 人	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁶	恢复期血浆很可能 不会导致输血相关性 急性肺损伤的 显著增加。
输血相关循环 超负荷(TACO) 28 天内	基于 4 项研究中 1442 名患者的数据 ⁷ (随机对照)	0 每 1000 人：	5 每 1000 人	中等 由于严重的 偏倚风险 ⁸	恢复期血浆很可能 不会导致输血相关 循环超负荷的 显著增加。
过敏反应 28 天内	优势比 3.25 (95%置信区间 1.27-9.3) 基于 8 项研究中 15 243 名患者的数据 ⁹ (随机对照)	3 每 1000 人	10 每 1000 人	低 由于对中等 由于对偏倚风险和 不精确性的担忧 ¹⁰	恢复期血浆很可能 不会导致过敏反应的 显著增加。
症状改善时间	越低越好 基于 3 项研究中 472 名患者的数据 ¹¹ (随机对照)	15 (均值)	15 (均值)	低 由于非常严重的 不精确性 ¹²	恢复期血浆对症状 改善时间可能 没有影响。
住院时间	度量单位：天数 越低越好 基于 7 项研究中 1015 名患者的数据 ¹³ (随机对照)	11.7 天（平均）	11 天（平均）	低 由于严重的偏倚风 险和严重的不精确 性 ¹⁴	恢复期血浆 对住院时间可能 没有影响。
无呼吸机天数 28 天内	度量单位：天数 越高越好 基于 3 项研究中： 2859 名患者的数据 ¹⁵ (随机对照)	13.7 天（平均）	13 天（平均）	低 由于严重的偏倚风 险和严重的不精确 性 ¹⁶	恢复期血浆对 无呼吸机天数可能 没有影响。

1. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [60],[62],[63],[64],[65],[66],[67],[68],[69],[70]。
2. **偏倚风险：严重。间接性：严重。不精确性：严重。**可信区间包含了重要益处和重要危害。
3. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [59],[63],[66],[67],[69]。
4. **偏倚风险：严重。不精确性：严重。**指南制定小组决定可信区间由于不精确性而只降级一次。
5. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [58],[59],[62],[63]。
6. **偏倚风险：严重。**大多数患者被招募至非盲研究。**不精确性：不严重。**指南制定小组决定不因不精确性而降级，因为可信区间排除了一个重要效果，而且基线风险低。
7. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [57],[59],[62],[63]。
8. **偏倚风险：严重。**大多数患者被招募至非盲研究。**不精确性：不严重。**指南制定小组决定不因不精确性而降级，因为可信区间排除了一个重要效果，而且基线风险低。

9. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [57],[59],[60],[62],[63],[64],[65],[66]。
10. **偏倚风险：严重。** 2 项试验（491 名患者；占总数的 3%）的偏倚风险低，而 6 项试验（14910 名患者）的偏倚风险高。**不精确性：严重。** 指南制定小组一致认为可信区间包含一些对过敏反应的担忧，尽管也承认基线风险低。
11. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [63]，
12. **不精确性：非常严重。**
13. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [62],[63],[66],[67],[68],[69],[70]
14. **偏倚风险：严重。** 除了一项研究之外，所有其他研究都没有采取足够的盲法。**不精确性：严重。** 可信区间没有排除小而重要的益处。
15. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [62],[64],[66]。
16. **偏倚风险：严重。** 几乎所有患者都被随机分配至非盲试验。**不精确性：严重。** 可信区间没有排除重要益处。

6.4.1 作用机制

提出的恢复期血浆疗法的主要作用机制是将之前感染后康复的患者的血浆中的内生中和抗体转移至活动性感染患者体内(71)。因此，这种作用机制的潜在合理性取决于经过从供血者到受血者的稀释后是否仍具有足够的抗体浓度。这样一来，供血者血浆中的中和抗体滴度以及输注体积就可能很重要。叙利亚金黄地鼠产生的数据表明，输注 1 毫升体积的恢复期血浆在 1: 2560 的滴度下对 SARS-CoV-2 有效，但在 1: 320 的滴度下无效，这是根据人体输注 300 毫升剂量后的平均血容量推断得出的(72)。

在对恢复期血浆进行临床研究并报告了中和抗体滴度和输注体积的研究中，极端情况下，输注 200 毫升预计会导致平均稀释 25 倍，而输注 1000 毫升预计产生的稀释是供血者自身循环中存在的滴度的平均 5 倍的稀释（假设平均 5 升的人血容量(73)）。应该进一步认识到，不同供血者的恢复期血浆中存在的中和抗体的浓度（滴度）差异很大，并且滴度测定的方法也有多种(74)。

在关于此 COVID-19 疗法的所有研究中，抗体滴度、所用的方法和输注的恢复期血浆体积都有很大差异。还应进一步指出，在一些试验中，报告的合格血浆的抗体滴度高于所用供血者血浆中报告的抗体滴度，这是因为两次抗体滴度测定采用了不同的方法（例如，对供血者合格性评估采用总 IgG（免疫球蛋白 G）法并随后评估特异性中和抗体滴度(55)）。围绕着各个试验中输注的中和抗体剂量存在着明显的不确定性，总结如下：

对重症/危重症患者的试验：

- 在 16 研究中的 9 项研究里，没有设定供血者中和抗体滴度的临界值。
- 在 16 研究中的 12 项研究里，没有记录供血者血浆的抗体滴度，这意味着滴度可能高也可能低。然而，在 3 项没有记录供血者滴度的试验中，设定了较低的临界值，分别为 1:160（2 项试验）和 1:400 的滴度。
- 最大的一项试验（“康复”）没有报告供血者的抗体滴度，尽管只有滴度超过 1:100 的供血者才有资格参加试验。
- 一项（16 项中的 1 项）试验没有提供输注的血浆体积信息，这意味着体积可能高也可能低。
- 在 16 研究中仅有 6 项研究既提供了输注体积也提供了供血者滴度的数据。供血者滴度分别为 1:80、1:87、1:300、1:320、1:526 和 1:640，输注体积分别为 300、500、400–600、约 480、750–975 以及 300 毫升（估计的剂量范围为 6 倍）。

对非重症患者的试验：

- 仅在非重症患者中进行了三项试验，使用了 1:40、1:292 和 1:3200 的抗体滴度，输注体积分别为 250-300 毫升、400 毫升和 250 毫升（估计的剂量范围为 100 倍）。
- 两项试验既研究了非重症患者，也研究了重症/危重症患者，其中一项试验没有记录抗体滴度，另一项使用了滴度为 1:160 的 200–250+/-75 毫升的血浆。

6.5 卡西瑞单抗和伊德维单抗（中和单克隆抗体）（2021 年 9 月 24 日发布）

信息栏
<p>2021 年 9 月 24 日，关于对 COVID-19 非重症、重症和危重症患者使用中和单克隆抗体（卡西瑞单抗和伊德维单抗）进行治疗的建议作为世卫组织动态指南的第六版发布，并在《英国医学杂志》上作为快速建议发表。建议根据四个试验发布的预印本制定，这四个试验是针对非重症患者的更大的适应性随机化主方案的一部分，也是针对重症和危重症患者的“康复”试验的一部分(9)(10)(11)。本第九版指南没有就卡西瑞单抗和伊德维单抗的建议进行任何修改。</p> <p>在先前发表了对卡西瑞单抗-伊德维单抗的有条件建议后，出现了更多的临床前证据（见“作用机制”）(76)。有大量的临床前体外数据，以及确定的体内评估，表明卡西瑞单抗-伊德维单抗对奥密克戎 BA1 变异株缺乏疗效（见“作用机制”）。因此，不再建议将卡西瑞单抗-伊德维单抗用于 COVID-19 的治疗，除非有快速的病毒基因分型并确认感染了易受这一单克隆抗体组合中和活性影响的 SARS-CoV-2 变异株（如德尔塔）。</p>

针对 COVID-19 非重症患者

有条件建议	更新
<p>我们建议对住院风险最高、且病毒基因分型可确认为易受此疗法影响的 SARS-CoV-2 变异株（即除外奥密克戎 BA1）的患者使用卡西瑞单抗-伊德维单抗进行治疗。（有条件建议）</p>	
<ul style="list-style-type: none">• 尽管卡西瑞单抗和伊德维单抗能够大幅降低住院的相对风险，但除了那些住院风险最高的群体外，其他患者获得的绝对益处微不足道或不重要，因此应将此干预措施留给风险最高的群体。• 小组确定了 10%为 COVID-19 住院风险的阈值，超过这一风险水平时大多数人会希望接受卡西瑞单抗和伊德维单抗的治疗。• 在缺乏可信工具预测 COVID-19 感染患者住院风险的情况下，风险最高人群的典型特征包括未接种疫苗、老年人或存在免疫缺陷和/或慢性病（如糖尿病）患者。	

实用信息

剂量和给药途径： 各项非重症患者试验中进行单克隆抗体联合用药时使用的静脉总剂量有所不同，从总剂量 1200 毫克到 8000 毫克（每种抗体各 600 毫克到各 4000 毫克）不等，证明了在所有剂量下药物都有效，包括最低的试验总剂量 1200 毫克（每种抗体各 600 毫克）。考虑到有限的获取途径和资源，卫生系统将面临关于卡西瑞单抗-伊德维单抗的剂量选择以及采用静脉注射还是皮下注射的选择。请参见（“决策证据”中）“可接受性和可行性”部分的考量因素，以帮助在 1200 毫克至 2400 毫克的总剂量范围内做出选择。

监测： 尽管现有试验没有令人信服地表明卡西瑞单抗-伊德维单抗会导致过敏反应，但这种可能性仍然存在。通过置管内灭菌或连接 0.2 微米过滤器的方式进行静脉置管给药。给药后，应监测患者是否会出现严重过敏反应。

决策证据

利弊
<p>在非重症患者中，卡西瑞单抗-伊德维单抗很可能会降低住院风险和症状持续时间。卡西瑞单抗-伊德维单抗不太可能有严重的不良反应，包括过敏反应。</p>

证据的确定性

现有的以实证为依据开发的确定患者住院风险的风险预测工具存在局限性，这是导致指南制定小组下调证据确定性等级的间接性的主要来源(22)。此外，指南制定小组认为，由于可能出现一些导致药效降低的变异株，也存在一些间接性。因此，指南制定小组将需住院治疗 and 症状持续时间的证据确定性下调为中等。由于不精确性的存在，指南制定小组将过敏反应的证据确定性下调为中等，但认为没有严重不良反应的结论属于高确定性证据。

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，几乎所有完全知情的、典型的低住院风险患者都会拒绝使用卡西瑞单抗-伊德维单抗，只有风险较高的患者（如未接种疫苗、老年人或免疫抑制的患者）会选择这种治疗方法。

与感染人数相比，卡西瑞单抗-伊德维单抗的可得性有限，这是一个主要担忧。对于非重症，指南制定小组成员完成了一项调查，表达了他们对促使患者使用卡西瑞单抗-伊德维单抗的住院治疗减少幅度的看法。小组的答复表明，住院风险高于 10% 的患者中大多数将选择接受这一治疗（因此产生约 6% 的绝对风险降低），而低于该风险水平的大多数患者会拒绝。风险显著高于 10% 的绝大多数患者会选择接受这一治疗，而风险显著低于 10% 的绝大多数患者会拒绝。

资源和其他考虑因素

可接受性和可行性

指南制定小组指出，所有愿意选择接受此疗法的人不太可能都能够获得卡西瑞单抗-伊德维单抗。这进一步支持了卡西瑞单抗-伊德维单抗应留给住院风险最高患者的指导意见。

影响可行性的主要因素包括卡西瑞单抗-伊德维单抗的产量有限，以及对门诊患者来说需要静脉给药的要求。关于静脉注射，可能需要配备有足够数量的抗体药物和人员的专门诊所进行操作，以确保安全有效地给药。要想大量使用这种干预措施，卫生系统必须解决这些挑战。

选择剂量：在不同的试验中使用了不同剂量的单克隆抗体组合，卫生系统将面临使用哪种剂量的选择，这可以通过价值观和偏好来决定。如果首要任务是让尽可能多的人有机会从治疗中获益，那么可以使用非重症患者研究中采用的最低有效剂量，即 1200 毫克总剂量（每种抗体各 600 毫克）(77)。如果首要任务是确保对每个接受治疗的个体患者有效，并最大限度地降低产生耐药性的风险，那么可以使用更高的 2400 毫克（每种抗体各 1200 毫克）的静脉给药总剂量。

给药途径：在静脉给药和皮下给药之间进行选择时会出现类似的价值观和偏好问题，LNMA 中纳入的（属于更大的适应性随机化主方案下的）四项试验使用的是静脉给药(78)，而预防性试验使用的是皮下给药(79)。静脉给药比皮下给药更快达到最大药物浓度；然而，两者都会达到高于提出的治疗阈值的暴露量。如果首要任务是确保每个接受治疗的个体患者获得最大效果，那么可能会选择静脉注射。如果在社区广泛操作静脉注射具有实际困难，而首要任务是让尽可能多的人有机会从此治疗方法中受益，那么可能会使用皮下注射作为替代性给药途径。皮下给药仅限于最低剂量，即总剂量为 1200 毫克（每种抗体各 600 毫克）。

理由

证据、价值观和偏好以及可行性结合起来促成有条件建议仅在住院风险最高的 COVID-19 非重症患者中使用卡西瑞单抗-伊德维单抗。尽管有中等确定性证据表明可大幅降低住院的相对风险，但只有少数属于风险最高的患者才有可能获得重要益处。在对 COVID-19 非重症患者的常规治疗中，缺乏可靠的工具来识别住院风险最高的患者。这种临床复杂性，加上药物的可得性有限，以及需要对通常在社区治疗的患者采取不经肠道的给药方式，给治疗带来了一系列挑战，需要卫生保健系统来解决。

适用性

本建议对儿童的适用性目前尚不确定，因为纳入的随机对照试验仅招募了成人。指南制定小组没有理由认为患有 COVID-19 的儿童对卡西瑞单抗-伊德维单抗的治疗会有任何不同的反应。然而，儿童住院的风险通常极低，因此指南制定小组推断，除非存在免疫抑制或其他重大风险因素，不对儿童使用此干预措施。

临床问题/PICO

- 对象：COVID-19 非重症患者
- 干预：卡西瑞单抗-伊德维单抗
- 对照：标准治疗

摘要

证据摘要

对于 COVID-19 非重症患者，LNMA(2)汇总了四项试验的数据，共招募了 4722 名随机分配到卡西瑞单抗-伊德维单抗或常规护理的患者(78)。指南制定小组审查数据时，所有试验均已登记，并发布了预印本。[此表](#)显示了试验特征。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，卡西瑞单抗-伊德维单抗与常规治疗相比对 COVID-19 非重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。

关于为绝对效果估计值提供依据的基线风险估计值的特定考虑因素

对于住院这一促使建议使用卡西瑞单抗-伊德维单抗的关键结局，基于形成证据的四个随机对照试验的对照组的中位数，我们使用了 4.2% (42/1000)的基线风险值。这些试验招募了住院风险较高的患者，以提高发现潜在治疗效果的统计能力。因此，基线风险明显高于许多 COVID-19 非重症患者的风险。

亚组分析

没有证据表明对 COVID-19 非重症患者存在按年龄或发病时间的亚组效应。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 不使用 卡西瑞单抗- 伊德维单抗	干预组 使用卡西瑞单抗和 伊德维单抗	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比：0.57 （95%置信区间 0.26 - 1.2） 基于 4 项研究中 4722 名 患者的数据（随机对 照）	2 每 1000 人	1 每 1000 人	中等 因严重的间接性 ¹	卡西瑞单抗和 伊德维单抗对死亡 率 不产生重要效果。
		差异：每 1000 人减少 1 例 （95%置信区间减少 1 例-减少 0 例）			
机械通气	优势比：0.22 （95%置信区间 0.03 - 1.21） 基于 2 项研究中 3432 名 患者的数据（随机对 照）	4 每 1000 人	1 每 1000 人	中等 因严重的间接性 ²	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能 对机械通气没有 重要影响。
		差异：每 1000 人减少 3 例 （95%置信区间 减少 4 例-增加 1 例）			

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组不使用 卡西瑞单抗- 伊德维单抗	干预组 使用卡西瑞单抗和 伊德维单抗	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
住院 试验中风险	优势比：0.29 （95%置信区间 0.17 - 0.48） 基于 4 项研究中 4722 名参与者的数据 （随机对照）	35 每 1000 人	10 每 1000 人	中等 因严重的间接性 ³	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能会 减少住院。
住院 较高风险	优势比：0.29 (95% 置信区间 0.17 - 0.48) 基于 4 项研究中 4722 名参与者的数据 （随机对照）	60 每 1000 人	18 每 1000 人	中等 因严重的间接性 ⁴	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能会 减少住院。
住院 最高风险	优势比：0.29 (95% 置信区间 0.17 - 0.48) 基于 4 项研究中 4722 名参与者的数据 （随机对照）	100 每 1000 人	31 每 1000 人	中等 因严重的间接性 ⁵	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能会 减少住院。
导致停药 的不良反应	基于 4 项研究中 5284 名参与者的数据 （随机对照）	2 每 1000 人	1 每 1000 人	高	卡西瑞单抗- 伊德维单抗很可能 不会造成导致停药 的 不良反应的显著增 加。
过敏反应	基于 4 项研究中 15406 名参与者的数据 （随机对照）	3 每 1000 人	9 每 1000 人	中等 因严重的不精确性 ⁶	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能 不会造成过敏反应的 显著增加。
症状改善 所需时间	越低越好 基于 2 项研究中 3084 名参与者的数据 （随机对照）	14 （均值）	9.9 （均值）	中等 因严重的间接性 ⁵	卡西瑞单抗和 伊德维单抗很可能 会 缩短症状改善的时间。
住院时长 （基线时未住院）	越低越好 基于 2 项研究中 111 名患者的数据 （随机对照）	9.6 （均值）	8.2 （均值）	低 因非常严重的 不精确性 ⁶	卡西瑞单抗和 伊德维单抗对住院 时长可能没有 重要影响。

1. 间接性：严重。不同患者之间的基线死亡风险差异很大。卡西瑞单抗-伊德维单抗可能对死亡风险较高的患者有重要益处。
2. 间接性：严重。不同患者之间的机械通气的基线风险差异很大。卡西瑞单抗-伊德维单抗可能对机械通气风险较高的患者有重要益处。
3. 间接性：严重。关注群体和研究群体之间存在差异：目前传播的主要变异株与研究期间传播的变异株不同。
4. 间接性：严重。关注群体和研究群体之间存在差异：目前传播的主要变异株与研究期间传播的变异株不同。
5. 间接性：严重。关注群体和研究群体之间存在差异：目前传播的主要变异株与研究期间传播的变异株不同。
6. 不精确性：严重。
7. 间接性：严重。目标群体和研究群体之间存在差异：目前传播的主要变异株与研究期间传播的变异株不同。
8. 不精确性：非常严重。

针对 COVID-19 重症或危重症患者

有条件建议	更新
<p>我们建议对血清阴性状态、且病毒基因分型可确认为易受该疗法影响的 SARS-CoV-2 变异株（即除 外奥密克戎 BA1）的患者，使用卡西瑞单抗-伊德维单抗进行治疗。（有条件建议）</p>	
<ul style="list-style-type: none">鉴于卡西瑞单抗-伊德维单抗的益处仅在血清阴性患者中观察到，临床医生需要通过卫生服务点 可获得的可信检测来识别这些患者，才能够适当应用本建议（参见“决策证据”部分）。卡西瑞单抗-伊德维单抗的治疗是对当前标准治疗的补充，标准治疗包括使用皮质类固醇和白介 素-6 受体阻滞剂。	

实用信息

剂量和给药途径：在招募了 COVID-19 重症和危重症患者的“康复”试验中，单克隆抗体组合的静脉给 药总剂量为 8000 毫克（每种抗体各 4000 毫克），而在（更大的适应性随机化主方案下的）非重症患者的四 项试验中，剂量从静脉注射总剂量 1200 毫克到 8000 毫克不等。考虑到有限的获取途径和资源，卫生系统 将面临关于卡西瑞单抗-伊德维单抗的剂量选择。请参见（“决策证据”中）“可接受性和可行性”部分的考量 因素，以帮助在 2400 毫克至 8000 毫克的总剂量范围内做出选择。

诊断性检测：当患者出现 COVID-19 重症或危重症迹象时，需要进行具有足够性能特征的快速血清学 检测以识别血清阴性患者。如“可接受性和可行性”部分中所述，卫生保健系统需要实施此类检测。

监测：尽管现有试验没有令人信服地表明卡西瑞单抗-伊德维单抗会导致过敏反应，但这种可能性仍然 存在。通过置管内灭菌或连接 0.2 微米过滤器的方式进行静脉置管给药。注射后，应监测患者是否会出现过 敏反应。

决策证据

利弊
<p>在 COVID-19 重症和危重症患者的总群体中，卡西瑞单抗-伊德维单抗对死亡率可能没有影响，对机 械通气和住院时长的影响非常不确定。</p> <p>一项可信的亚组效应表明，卡西瑞单抗-伊德维单抗很可能会降低血清阴性患者的死亡率，绝对效果 为重症患者每 1000 人中减少 39 例死亡（95%置信区间：减少 62 例–减少 13 例），危重症患者为每 1000 人中减少 69 例死亡（95%置信区间：减少 110 例–减少 23 例）。在血清阴性患者中，此干预措施可能会 减少对机械通气的需要（绝对效果估计值为每 1000 人中减少 42 例；95%置信区间：减少 74 例–减少 6 例）。除了基于血清学状态的可信亚组效应外，我们没有发现非重症患者中存在基于患者年龄或发病时间 的亚组效应证据，也没有发现重症和危重症患者中存在基于年龄、发病时间和疾病严重程度的亚组效应 证据。</p>

证据的确定性
<p>在 COVID-19 重症和危重症患者中，死亡率证据的确定性低，这是由于不精确性以及卡西瑞单抗-伊 德维单抗在整组中对血清阴性和血清阳性患者很可能有非常不同的效果。在这个群体中，还由于对偏倚 风险的担忧，此干预措施对机械通气需要和住院时长的影响的证据确定性评为很低。</p> <p>对于血清阴性的 COVID-19 重症和危重症患者，由于担心不精确性（置信区间包括一些如 1000 人中 14 例的小影响，患者可能认为不重要）和间接性（可能出现导致卡西瑞单抗-伊德维单抗抗体的效果降低 的变异株），死亡率证据被评为中等。对于机械通气，指南制定小组指出，由于缺乏盲法而产生的偏倚风 险也令人担忧，导致证据的确定性评为低。对于住院时长，指南制定小组也发现了非常严重的不精确性， 导致证据的确定性很低。</p>

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，绝大多数完全知情的、血清阴性的 COVID-19 重症或危重症患者都会选择接受卡西瑞单抗-伊德维单抗治疗。其他患者（血清阳性或血清状态不确定的患者）可能会拒绝使用此干预措施。

尽管指南制定小组侧重于个体患者的角度，但他们也考虑了群体的角度，其中可行性、可接受性、公平和成本是重要的考虑因素。在本疗法中，可行性考虑在有条件建议中发挥了重要作用。对于重症和危重症患者，此疗法的有限可得性和需要进行血清学检测以识别血清阴性患者才能作出临床决策的考虑也很重要。

资源和其他考虑因素

成本和可得性

考虑到卡西瑞单抗-伊德维单抗的成本和可得性，以及与血清学检测相关的挑战，低收入和中等收入国家获得这些药物的困难可能非常大。因此，小组关于让血清阴性患者接受此干预措施的建议可能会加剧卫生不公平。另一方面，鉴于已证明对患者的益处，这些建议应激励调动所有可能的机制参与改善全球获得此干预措施的机会。各个国家可根据可用资源制定自己的指南，并相应地确定治疗方案的优先次序。

可接受性和可行性

卡西瑞单抗-伊德维单抗的供应可能有限，这造成了可获得性的问题，并可能带来配给方面的挑战。此外，要想获益于此疗法，需要在患者出现重症和危重症迹象时识别其血清学状态。因此，快速准确的血清学检测以及药物的剂量和给药途径是卫生保健系统需要考虑的关键因素。

快速血清学检测：现在已有可能负担得起的、性能特征与“康复”试验中用于表征血清阴性患者的参考标准检测方法（即牛津针对抗 SARS-CoV-2 刺突蛋白的血清 IgG 进行的基于荧光的酶联免疫吸附试验（ELISA））类似的检测方法，通过一组阳性对照品人为地确定临界值。一些侧向流动检测方法可能也适用，通常可以在几分钟内完成⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾⁽⁸²⁾。然而，卫生保健系统必须具备选择和实施检测或快速检测方面的专业知识，从而选择最适合其环境的检测方法。

剂量选择：针对重症和危重症患者的临床试验（“康复”）测试了使用总剂量 8000mg（每种抗体各 4000 mg）的卡西瑞单抗-伊德维单抗；针对非重症患者的临床试验使用了 1200mg–8000mg（各 600mg–4000mg）的总剂量，这些剂量在减少住院必要性方面的效果基本相同。总剂量为 1200mg–8000mg（每种单克隆抗体各 600mg–4000mg）时卡西瑞单抗-伊德维单抗在 COVID-19 非重症患者中的药代动力学特征可得⁽⁷⁸⁾。这一研究表明，即使在总剂量为最低的 1200 毫克（每种抗体各 600 毫克）时，也能在血清中迅速达到目标治疗浓度并维持 28 天，尽管注意到个体患者之间的药物血清浓度有很大差异。因此，使用低于“康复”试验中使用的剂量（总剂量为 8000 毫克）治疗重症和危重症患者也可能会获得相同的效果。但另一方面，可能重症和危重症患者的药代动力学与非重症患者不同，会导致药物暴露量的降低，这在理论上是成立的，但未经测试（见“作用机制”）。这将增加某些个体患者的药物暴露量达不到最优的风险，进而增加治疗失败和产生病毒耐药性的风险。

在没有使用低于 8000 毫克的剂量治疗重症和危重症患者的临床数据的情况下，剂量选择可以根据价值观和偏好来决定。如果首要任务是确保对每个接受治疗的个体都有效，并最大限度地降低产生耐药性的风险，那么可以使用 8000 毫克（每种抗体各 4000mg）的静脉注射总剂量。如果药物供应有限且费用高昂，而首要任务是让尽可能多的人有机会从治疗中获益，那么可以使用低至 2400 毫克（每种抗体各 1200mg）的静脉注射总剂量。

在药物短缺的时候，可能有必要通过临床分诊对卡西瑞单抗-伊德维单抗的使用进行优先排序。一种可能性是优先考虑基线死亡风险最高的患者（如危重症患者优先于重症患者），因为他们获得的治疗的绝对益处最大。例如，尽管卡西瑞单抗-伊德维单抗在血清阴性患者中的相对效果是一致的（死亡率的优势比为 0.85），但在危重症患者中的死亡率绝对风险降低程度为每 1000 人死亡减少 69 例（95%置信区间：

死亡减少 110 例至减少 23 例），而在重症患者中的降低程度为每 1000 人死亡减少 39 例（95%置信区间：死亡减少 62 例至减少 13 例）。

其他缺乏直接证据的优先排序建议包括，侧重于临床病程持续恶化的患者，以及在已确诊为多器官衰竭的患者中避免使用卡西瑞单抗-伊德维单抗治疗（这些患者的获益可能较小）。

理由

在重症或危重症患者中，有条件建议使用卡西瑞单抗-伊德维单抗反映了治疗获益可能仅限于血清阴性患者的情况。在提供重症和危重症患者所有证据的“康复”试验中，基线的血清学状态是在预先计划的回顾性分析中进行评估的，使用了实验室抗刺突蛋白检测。为了将试验结果转化为临床实践，在实施治疗前，需要将血清学状态评估纳入临床决策路径。这意味着在出现重症或危重症病情时要快速识别血清学状态，以指导在该人群中的使用。

现在有几种快速、相对便宜且具有足够的性能特征的检测方法，在可获得卡西瑞单抗-伊德维单抗治疗患者的情况下，这些检测方法应得到越来越多的应用。

适用性

所纳入的随机对照试验都没有招募儿童，因此本建议对儿童的适用性目前尚不确定。幸运的是，儿童患有 COVID-19 危重症的情况极少。对于血清阴性的危重症儿童患者，他们也可能受益于卡西瑞单抗-伊德维单抗。由于缺乏数据，指南制定小组无法为其他特殊人群（如孕妇）专门提出建议。

临床问题/PICO

- 对象： COVID-19 重症或危重症患者，血清阴性
- 干预： 卡西瑞单抗-伊德维单抗
- 对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

LNMA 参考了一项针对重症和危重症患者的大型试验（“康复”），该试验招募了 9785 名患者，其中大多数接受了皮质类固醇治疗(83)。在指南制定小组进行数据审查时，该试验已经登记并发布了预印本。[此表](#)显示了试验特性。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，卡西瑞单抗-伊德维单抗与常规治疗相比对血清阴性的 COVID-19 重症和危重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。

关于为绝对效果估计值提供依据的基线风险估计值的特定考虑因素

对于 COVID-19 重症和危重症患者的死亡率这一关键结局，应用的基线风险估计值为 13%（130/1000）。本指南中的其他相关建议的估计值来自针对重症和危重症患者的“团结”试验，并根据皮质类固醇的治疗效果进行了调整。

为了计算血清阴性患者死亡率的基线风险估计值，我们认为“康复”试验的对照组为最佳来源。对于血清阴性状态的患者，其重症（26%；260/1000）和危重症（46%；460/1000）的死亡风险显著高于总人群。因此，血清阴性患者是非常高风险的人群，尽管相对风险只降低了 15%，但死亡率的绝对风险大幅降低（重症患者为 3.9%，危重患者为 6.9%）。

亚组分析

一个高度可信的亚组效应表明，卡西瑞单抗-伊德维单抗可能会降低血清阴性患者的死亡率，但不会

降低血清阳性患者的死亡率。

使用 ICEMAN 工具评估了亚组效应的可信度[84]。亚组效应的可信度得到了以下因素有力的支持：一个具有特定方向的先验假设；少量这样的假设；基于研究内比较的证据；机械通气中显示出了类似的亚组效应；以及交互作用的 p 值为 0.001。

图 2 为血清阳性和血清阴性患者中关于死亡率效果的点估计值和置信区间的森林图，证明了对血清阴性患者的益处，显示了对血清阳性患者的危害，并且置信区间没有重叠，这一结果与交互作用检验中的 $p = 0.001$ 相对应(83)。

图 2. COVID-19 重症和危重症血清阳性和血清阴性患者的死亡率

结局，亚组	REGEN-COV	常规治疗	相对危险度 (95% CI)
28天内死亡 ($\chi^2_1 = 10.1$; $p=0.001$)			0.91
血清阴性	396/1633 (24%)	451/1520 (30%)	0.80 (0.70–0.91)
血清阳性	411/2636 (16%)	383/2636 (15%)	1.09 (0.95–1.26)
未知	137/570 (24%)	192/790 (24%)	0.98 (0.78–1.22)
全部参与者	944/4839 (20%)	1026/4946 (21%)	0.94 (0.86–1.03)

CI：置信区间，RR：相对危险度。

很低确定性的证据显示了能够缩短血清阴性患者住院时间的可能性。除了报告的基于血清学状态的亚组效应，我们没有发现基于年龄、发病时间和严重程度（比较重症和危重症患者）的亚组效应证据。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 不使用卡西瑞单抗和 伊德维单抗	干预组 使用卡西瑞单抗和 伊德维单抗	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 重症	相对危险度：0.85 （95%置信区间 0.76 - 0.95） 基于 1 项研究中 2823 名参与者的数据 （随机对照）	260 每 1000 人	221 每 1000 人 差异：每1000人减少39例 （95%置信区间减少 62 例-减少 13 例）	中等 因对不精确性和 间接性的担忧 ¹	卡西瑞单抗- 伊德维单抗很可能会 降低死亡率。
死亡率 危重症	相对危险度：0.85 （95%置信区间 0.76 - 0.95） 基于 1 项研究中 2823 名参与者的数据 （随机对照）	460 每 1000 人	391 每 1000 人 差异：每1000人减少69例 （95%置信区间 减少 110 例-减少 23 例）	中等 因对不精确性和 间接性的担忧 ²	卡西瑞单抗- 伊德维单抗很可能会 降低死亡率。
机械通气	相对危险度：0.87 （95%置信区间 0.77 - 0.98） 基于 1 项研究中 2410 名参与者的数据 （随机对照）	320 每 1000 人	278 每 1000 人 差异：每1000人减少42例 （95%置信区间减少 74 例-减少 6 例）	低 因对偏倚风险、 不精确性和间接性的 担忧 ³	卡西瑞单抗- 伊德维单抗可能会 减少机械通气。
住院时长	基于 1 项研究中 3153 名参与者的数据 （随机对照）	使用卡西瑞单抗-伊德维单抗后住院时间 中位数缩短了 4 天（13 天相对于 17 天）		很低 因对严重的偏倚 风险、严重的间接性 和非常严重的 不精确性的担忧 ⁴	对住院时长的影响 非常不确定。

1. 不精确性：严重。单个研究。
2. 不精确性：严重。单个研究。
3. 偏倚风险：严重。不精确性：严重。
4. 偏倚风险：严重。间接性：严重。不精确性：非常严重。

临床问题/PICO

对象： COVID-19 重症和危重症患者

干预： 卡西瑞单抗-伊德维单抗

对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

网络荟萃分析的证据摘要来自一项针对重症和危重症患者的大型试验（“康复”），该试验招募了 9785 名患者，其中大多数接受了皮质类固醇治疗(83)。在指南制定小组对数据进行审查时，该试验已登记并发布了预印本。[此表](#)显示了试验特征。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，卡西瑞单抗-伊德维单抗与常规治疗相比对 COVID-19 重症和危重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 使用卡西瑞单抗和 伊德维单抗	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 危重症或重症	优势比： 0.94 （95%置信区间 0.86 - 1.03） 基于 1 项研究中 9785 名参与者的数据 （随机对照）	130 每 1000 人	122 每 1000 人 差异： 每1000人减少8例 （95%置信区间 减少 18 例-增加 4 例）	低 因严重的间接性和 不精确性 ¹	卡西瑞单抗-伊德维 单抗对死亡率可能 没有重要影响。
机械通气	优势比： 0.95 （95%置信区间 0.87 - 1.04） 基于 1 项研究中 6637 名参与者的数据 （随机对照）	86 每 1000 人	82 每 1000 人 差异： 每1000人减少4例 （95%置信区间 减少 11 例-增加 3 例）	很低 因严重的偏倚风险、 间接性和不精确性 ²	对机械通气的影响 非常不确定。
过敏反应	基于 4 项研究中 15406 名参与者的数据 （随机对照）	3 每 1000 人	9 每 1000 人 差异： 每1000人增加6例 （95%置信区间 减少 1 例-增加 29 例）	中等 因严重的不精确性 ³	卡西瑞单抗- 伊德维单抗很可能 不会导致过敏反应的 显著增加。
导致停药的不良 反应	基于 4 项研究中 5284 名参与者的数据 （随机对照）	2 每 1000 人	1 每 1000 人 差异： 每1000人减少1例 （95%置信区间 减少 2 例-增加 1 例）	高	卡西瑞单抗- 伊德维单抗不会造成 导致停药的不良 反应的显著增加。
住院时长	基于 1 项研究中 9785 名参与者的数据 （随机对照）	两组患者的住院时长 中位数相同（10 天）		很低 因严重的偏倚风险和 非常严重的不精确性 ⁴	对住院时长的影响 非常不确定。

1. 间接性：严重。不精确性：严重。
2. 偏倚风险：严重。间接性：严重。不精确性：严重。
3. 不精确性：严重。
4. 偏倚风险：严重。不精确性：非常严重。

6.5.1 作用机制

卡西瑞单抗和伊德维单抗是两种完全人源化的抗体（REGN10933 和 REGN10987）。其作用机制看上去非常合理：它们与 SARS-CoV-2 刺突蛋白结合(85)，并在恒河猴和叙利亚金黄地鼠中显示出了抗病毒活性(86)。COVID-19 非重症患者的药代动力学数据显示，在联合用药静脉注射总剂量为 1200 毫克（每种抗体各 600 毫克）或以上后，两种抗体均达到了抗病毒浓度并维持了至少 28 天(42)。在未感染的个体中，使用 1200 毫克总剂量（每种抗体各 600 毫克）的皮下注射进行预防，也可以达到并维持抗病毒浓度(79)。两种抗体的半衰期为 25 天到 37 天。目前尚无卡西瑞单抗和伊德维单抗在 COVID-19 重症和危重症患者中的药代动力学数据，但这些数据很重要，因为曾报告过其他单克隆抗体的血清浓度在发生全身炎症期间较低，并与白蛋白和 C 反应蛋白水平相关(87)。现有数据还表明，当联合用药时，针对目前流行的需要关注的变异株的活性仍然存在(88)。

虽然其作用机制看上去合理，但据推测，与没有产生抗 SARS-CoV-2 刺突蛋白抗体（以下简称血清阴性）的患者相比，对于自己产生抗 SARS-CoV-2 刺突蛋白抗体（以下简称血清阳性）的患者，给药效果可能会有不同。推测认为治疗效果可能在尚未产生有效抗体反应的血清阴性个体中更大或仅限于这些患者。

描述单克隆抗体对不同变异株体外中和作用的数据被整理在美国国立卫生研究院国家推进转化科学中心（NIH NCATS）的开放数据门户中（<https://opendata.ncats.nih.gov/variant/activity>）。若干报告表明，当分开研究卡西瑞单抗和伊德维单抗时，它们对含有 BA1 奥密克戎刺突蛋白的假病毒以及 BA1 奥密克戎真病毒的体外中和作用会急剧减少或消失，而当两种单克隆抗体联合使用时则完全消失。此外，卡西瑞单抗和伊德维单抗的组合对感染 BA1 奥密克戎的 K18 人类 ACE2 转基因小鼠的肺部或鼻甲中的亚基因组病毒核糖核酸没有影响（<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.01.23.477397v1.full.pdf+html>）。因此，目前现有的临床前数据不支持卡西瑞单抗和伊德维单抗组合对 BA1 奥密克戎变异株的活性。

6.6 白介素-6 受体阻滞剂（2021 年 7 月 6 日发布）

信息栏

2021 年 7 月 6 日，关于白介素-6 受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）的建议作为世卫组织动态指南的[第五版](#)发布，并在《英国医学杂志》作为[快速建议](#)发布。在此之前，“康复”和 REMAP-CAP 试验出版物于 2021 年 2 月发表，世卫组织于 2021 年 6 月 1 日获得关于 REMAP-CAP 中被头对头随机分配到托珠单抗或沙利鲁单抗的 1020 名患者的新试验数据。本第九版指南没有就关于白介素-6 受体阻滞剂的建议作出修改。

世卫组织强烈建议在 COVID-19 重症和危重症患者中使用 JAK 抑制剂，特别是巴瑞替尼。白介素-6 受体阻滞剂和巴瑞替尼不应该同时给药，而应被视为替代药物。关于白介素-6 受体阻滞剂的建议中的“理由”部分陈述了这些新的考虑因素，在本第九版指南中没有变更。

针对 COVID-19 的重症和危重症患者

强烈建议使用

我们建议使用白介素-6 受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）治疗。（强烈建议使用）

- 皮质类固醇之前曾被强烈建议用于COVID-19重症和危重症患者的治疗(见第6.11节)，我们建议符合这些严重程度标准的患者现在应该同时接受皮质类固醇和白介素-6受体阻滞剂治疗。
- 巴瑞替尼是一种JAK抑制剂，现在被建议用于治疗COVID-19重症和危重症患者（见第6.2节）。白介素-6受体阻滞剂和巴瑞替尼不应同时给药，而应被视为替代药物。选择使用巴瑞替尼还是白介素-6受体阻滞剂，取决于可获得性以及临床和环境因素（见“理由”）。

实用信息

途径：对 COVID-19 重症和危重症患者给予静脉注射白介素-6 受体阻滞剂治疗；在这种情况下不使用皮下给药。白介素-6 受体阻滞剂治疗应与全身性皮质类固醇联合使用，皮质类固醇可口服和静脉给药，并要适当考虑到虽然其生物利用度高，但在危重症伴肠道功能障碍的情况下可能出现吸收不良。

疗程：托珠单抗和沙利鲁单抗采用单次静脉给药，通常超过 1 小时。第二剂可在第一剂后 12 至 48 小时给药；在主要临床试验中如果主治的临床医生认为临床反应不充分，会酌情提供第二剂。同时进行的全身性皮质类固醇的给药持续时间通常为 10 天，但可能在 5 至 14 天之间不等。

剂量：托珠单抗的剂量为每千克实际体重 8 毫克，最高可达 800 毫克。沙利鲁单抗最常见的剂量为 400 毫克，与 REMAP-CAP 试验中使用的剂量一致。这两种药物目前都不需要根据肾功能调整剂量。

监测：在开始治疗前，应检查血常规，包括中性粒细胞计数、血小板、转氨酶和总胆红素。鉴于除全身性皮质类固醇外还会进一步增加免疫抑制的风险，应监测所有患者的感染体征和症状。接受更长期白介素-6 受体阻滞剂治疗的患者有活动性结核病、侵袭性真菌感染和机会性病原体感染的风险。对于除 COVID-19 以外还有任何其他活动性、严重感染的患者，应仔细权衡治疗的风险和益处；在考虑给有复发或慢性感染史患者或有潜在感染倾向的基础疾病患者使用托珠单抗时，建议保持谨慎。

用药时机：白介素-6 受体阻滞剂应与全身性皮质类固醇一起开始使用；没有具体说明在住院期间或病程中何时使用。虽然如此，在被纳入的试验中，白介素-6 受体阻滞剂是在住院早期进行给药的，如有可能，临床医生可考虑这种做法。见对资源的影响、公平和人权一节。

决策证据

利弊

高确定性证据表明，白介素-6 受体阻滞剂可降低死亡率和对机械通气的需要。低确定性证据表明，白介素-6 受体阻滞剂也可能降低机械通气和住院的时间(3)(89)(90)。

关于严重不良事件风险（SAEs）的证据尚不确定。低确定性证据表明，在用白介素-6 受体阻滞剂进行免疫抑制治疗的情况下，细菌感染的风险可能与常规治疗相似(1)。然而，指南制定小组有一些担忧，鉴于大多数试验的随访期较短以及难以准确发现细菌或真菌感染的不良事件，证据摘要可能低估了使用白介素-6 受体阻滞剂治疗的风险。此外，作为建议依据的白介素-6 受体阻滞剂试验大多在高收入国家进行，这些国家的某些感染并发症的风险可能低于世界上其他地方，因此尚不清楚其不良事件数据是否具有普遍性。我们没有收到研究白介素-6 受体阻滞剂单剂或双剂治疗的危害风险差异的数据。

亚组分析表明，疗效没有根据白介素-6 受体阻滞剂药物（沙利鲁单抗或托珠单抗）或疾病严重程度（危重症对比重症）的不同而有变化，因此本建议适用于所有 COVID-19 重症或危重症的成年患者(84)。由于试验数据不足，我们无法按炎症标志物的升高水平或不同年龄开展亚组分析（见“研究证据”）。评价基线类固醇使用的亚组分析发现，接受类固醇治疗的患者比未接受类固醇治疗的患者从白介素-6 受体阻滞剂获得的受益更大(p=0.026)，表明类固醇的使用不会消除却还可能增强白介素-6 受体阻滞剂的有益效果。由于类固醇已经被强烈建议用于 COVID-19 重症或危重症患者，我们没有正式评价该亚组分析的可信度，因为没有理由为未接受皮质类固醇治疗的患者提供亚组建议。

证据的确定性

死亡率和机械通气需要的证据被评为高确定性证据。机械通气持续时间的证据被评为低确定性证据，因为考虑到被纳入的试验中缺乏盲法会导致严重的偏倚风险，并且置信区间的下限表明无效果而导致不精确。住院持续时间的证据被评为低确定性证据，这是因为被纳入的试验缺乏盲法而存在严重的偏倚风险，而且由于点估计值差异和置信区间缺乏重叠而导致存在不一致性。

严重不良事件的证据被评为很低确定性证据，因为存在缺乏盲法和确认偏倚导致的偏倚风险，并且由于非常宽的置信区间没有排除重大的利或弊而导致的非常严重的不精确性；细菌或真菌感染风险的证据被评为低确定性证据，原因也是对严重的偏倚风险和严重的不精确性的担忧。

由于不精确性的问题，在比较托珠单抗和沙利鲁单抗对死亡率的影响时，证据的确定性被评为中等。

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组大多数成员推断，几乎所有完全知情的患者都希望接受白介素-6 受体阻滞剂治疗。白介素-6 受体阻滞剂对降低死亡率的益处被认为对患者至关重要，尽管严重不良事件的证据确定性很低。指南制定小组预计不同患者之间对这种干预措施的价值观和偏好没有什么差异。

资源和其他考虑因素

对资源的影响、公平和人权

指南制定小组指出，与 COVID-19 的一些其他候选疗法相比，白介素-6 受体阻滞剂更昂贵，且本建议并没有考虑成本效益问题。目前，在世界许多地方获得此类药物都比较困难，而且如果没有协调一致的努力，这种情况可能会持续下去，特别是在资源匮乏的地区。因此，强烈建议使用白介素-6 受体阻滞剂就可能加剧卫生不公平。另一方面，鉴于对患者的明显益处，此建议还应刺激人们采用所有可能的机制以提高此疗法在全球的可得性。各国可根据可用资源制定自己的指南，并相应地对治疗方案进行优先排序。

在药物短缺时，可能有必要通过临床分诊确定哪些人可以优先使用白介素-6 受体阻滞剂进行治疗(6)。许多辖区都提出了对这些治疗方法进行分诊后使用的机制。其中包括优先考虑基线死亡风险最高的患者

（例如危重症患者的优先性高于重症患者），因为这样的治疗绝对收益最大。例如，尽管白介素-6 受体阻滞剂的相对效果是一致的（死亡率优势比 0.86），但在降低危重症患者死亡率的绝对风险方面为每 1000 人减少 31 例死亡（95%置信区间：减少 11 至 47 例死亡），而对重症患者死亡率的影响为每 1000 人减少 13 例死亡（95%置信区间：减少 5 至 19 例死亡）。

其他优先排序的建议（缺乏直接证据）包括侧重于临床病程持续恶化的患者，以及避免对已确诊的多器官衰竭患者（受益可能较小）使用白介素-6 受体阻滞剂治疗。

可接受性和可行性

由于白介素-6 受体阻滞剂需要静脉给药，这种治疗主要适用于需要住院治疗的 COVID-19 重症和危重症患者。白介素-6 受体阻滞剂给药相对容易，只需要一剂，或最多两剂。

理由

当根据证据强烈建议给 COVID-19 重症或危重症患者使用白介素-6 受体阻滞剂（托珠单抗或沙利鲁单抗）时，指南制定小组强调了提高生存率和降低有创机械通气需要方面的高确定性证据。来自 REMAP-CAP 的额外试验数据（见研究证据摘要）提供了关于托珠单抗和沙利鲁单抗等效性的更确凿的证据。

指南制定小组承认关于严重不良事件和细菌感染的数据缺乏确定性，但认为在两个最重要的患者结局上的有益证据值得强烈建议使用这一疗法。费用和药物的获取是重要的考虑因素，同时也认识到这项建议可能会加剧卫生不公平。希望这一强烈建议将会推动解决这些担忧，并确保各个区域和国家都能获得药物。指南制定小组认为患者的价值观和偏好不会有重要差异，并断定其他背景因素不会改变本建议（见“决策证据”）。

亚组分析

指南制定小组没有发现任何证据表明不同疾病严重程度（重症对比危重症）的患者之间或不同白介素-6 受体阻滞剂（托珠单抗对比沙利鲁单抗）之间存在亚组效应。

没有足够的数据可以按炎症标记物的水平或年龄来进行亚组效应评估。尽管指南制定小组审议了对基线时接受皮质类固醇治疗的患者与未接受皮质类固醇治疗的患者进行比较的亚组分析，但小组认为没有必要为未接受皮质类固醇治疗的患者制定白介素-6 受体阻滞剂的亚组建议，因为所有 COVID-19 重症和危重症患者都应接受皮质类固醇治疗（见下文中之前做出的强烈建议）。综上所述，指南制定小组认为本建议适用于托珠单抗和沙利鲁单抗以及所有 COVID-19 重症和危重症的成年患者。

白介素-6 受体阻滞剂和巴瑞替尼的角色关系

世界卫生组织最近强烈建议巴瑞替尼用于 COVID-19 重症和危重症患者。这两类药物都是免疫调节剂，对免疫反应的影响有重叠。因此，一种合理的可能性是，它们对 COVID-19 的影响不会是叠加的。此外，在同时给药时，包括继发性细菌或真菌感染在内的不良反应有可能会增大。在没有证据表明这些药物同时给药会带来增量效益的情况下，指南制定小组建议临床医生不要同时给药。

参见 JAK 抑制剂的“理由”部分和相关的研究结论汇总表（见研究证据），以了解有关选择疗法的更为详细的讨论。

适用性

被纳入的随机对照试验都没有招募儿童，因此本建议对儿童的适用性目前尚不确定。然而，指南制定小组没有理由认为患有 COVID-19 的儿童对白介素-6 受体阻滞剂的治疗会有任何不同的反应。托珠单抗尤其如此，因为它已经在儿童中安全地用于其他适应症，包括多关节幼年类风湿性关节炎、幼年慢性关节炎的全身发作和嵌合抗原受体 T 细胞诱导的细胞因子释放综合征。沙利鲁单抗没有被批准用于儿童，因此，如果在儿童中使用白介素-6 受体阻滞剂，则首选托珠单抗。指南制定小组还认识到，在许多情况下，儿童往往因其他病原体引起的急性呼吸道疾病而住院；因此，即使有阳性检测结果，也难以辨别哪些儿童是 COVID-19 重症患者并因此可能受益于白介素-6 受体阻断。对于孕妇也有类似的考虑，虽然没有直接研究孕妇的数据，但没有理由表明她们会与其他成年人有不同的用药反应。然而，这种药物可能会穿过胎盘膜，尽管暂时的免疫抑制对胎儿有什么影响尚不确定，但应把这种情况与对母亲的潜在益处放在一起权衡考虑。

临床问题/PICO

对象： COVID-19 重症和危重症患者

干预： 巴瑞替尼

对照： 白细胞介素-6 受体阻滞剂

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 白介素-6受体阻滞剂	干预组 巴瑞替尼	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比0.77 (95%置信区间 0.53-1.1) 基于3项研究的 2659名参与者数据。 (随机对照)	118 每1000人 差异：每 1000人减少22例 (95%置信区间 减少 52例 — 增加 9例)	96 每1000人	低 因严重的不精确性 和大型随机对照试 验的持续招募 ¹	巴瑞替尼可能降低 死亡率。
机械通气	优势比1.01 (95%置信区间 0.61-1.6) 基于2项研究的 2434名参与者数据。 (随机对照)	94 每1000人 差异：每 1000人增加2例 (95%置信区间 减少38例 — 增加44 例)	96 每1000人	低 因非常严重的不精 确性 ²	机械通气方面可能 几乎没有差异。
导致停药的不良 反应	基于4项研究的 2309名参与者数据。 (随机对照)	0 每1000人 差异：每 1000人增加1例 (95%置信区间 减少11例 — 增加15 例)	1 每1000人	中等 因严重的不精确性 ³	导致停药的不良 反应方面很可能 几乎没有差异。
住院时长	越低越好 基于3项研究的 2652名参与者数据。 (随机对照)	8.1 天（中位数） 差异：平均差增加3.1天 (95%置信区间 减少3.8天 — 增加9.9天)	11.2 天（中位数）	很低 因严重的偏倚风险， 严重的不一致性， 和非常严重的 不精确性 ⁴	对住院时长的影响 非常不确定。
机械通气时长	越低越好 基于2项研究的 328名参与者数据。 (随机对照)	13.8 天（中位数） 差异：平均差减少2.2天 (95%置信区间 减少5.3天 — 减少0.7 天)	11.6 天（中位数）	低 因严重的偏倚风险 和不精确性 ⁵	巴瑞替尼可能降低 机械通气时长。
临床稳定 所需时间	越低越好 基于2项研究的 2558名参与者数据。 (随机对照)	8.4 天（中位数） 差异：平均差增加0.5天 (95%置信区间 减少2.3例 — 增加3.2 例)	8.9 天（中位数）	低 因严重的偏倚风险 和不精确性 ⁶	在临床稳定所需 时间方面可能没有 重要影响。

1. **不精确性：严重。**可信区间内无重要差异。
2. **偏倚风险：不严重。**关于白细胞介素-6 受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法的试验。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要益处和重要危害。
3. **不精确性：严重。**可信区间包括小但重要的危害。
4. **偏倚风险：严重。**大多数关于白细胞介素-6 受体阻滞剂的数据来自于非盲法的试验。**不一致性：严重。**研究白细胞介素-6 受体阻滞剂的试验结果不一致：有些增加了住院时间，有些减少了住院时间。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要益处和重要危害。
5. **偏倚风险：严重。**关于白细胞介素-6 受体阻滞剂的大部分数据来自于非盲法的试验。**不精确性：严重。**可信区间内无重要差异。
6. **偏倚风险：严重。**白细胞介素-6 受体阻滞剂的大部分数据来自非盲法的试验。**不精确性：严重。**可信区间包括重要损害和重要益处（使用的最小重要差异阈值为 1 天）。

临床问题/PICO

对象： COVID-19 重症和危重症患者

干预： 白细胞介素-6 受体阻滞剂

对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

关于白介素-6 受体阻滞剂的 LNMA(8)参考了 10618 名参与者参加的 30 个随机对照试验，提供了除死亡率（来自前瞻性荟萃分析(PMA)(90)）以外的所有对患者重要的结局的相对效果估计值。LNMA 纳入的所有试验对象均为已登记和检查过的 COVID-19 重症和危重症患者（可索取试验特征表）。在这些试验中，37%发表在同行评议的期刊上，3%可提供预印本，60%已完成但未发表。

死亡率的证据摘要基于对来自 27 个随机对照试验的 10930 名参与者的前瞻性荟萃分析(90)。我们对死亡率使用前瞻性荟萃分析是因为它额外包含了一些未发表的死亡结局报告数据。指南制定小组认识到，不同中心和地区的常规治疗可能存在差异，且在不断变化中。然而，鉴于所有数据均来自随机对照试验，在被随机分配到干预组或常规治疗组的参与者之间，对这些构成常规治疗的联合干预措施的使用应该是平衡的。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，白介素-6 受体阻滞剂与常规治疗相比的对 COVID-19 重症和危重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了确定性评级。关于绝对效果估计值参考的基线风险估计值来源，参见第 7 节。

亚组分析

所有被纳入的随机对照试验仅评估了需要住院治疗的 COVID-19 重症和危重症成年患者使用白介素-6 受体阻滞剂的情况。指南制定小组要求按年龄（小于 70 岁对比 70 岁及以上）、疾病严重程度（重症对比危重症）、炎症标记物水平和基线皮质类固醇使用情况对以下结局进行亚组分析：死亡率、机械通气的需求和时长、住院时长以及严重不良事件和细菌感染的风险。

根据亚组分析，指南制定小组认定，对于所有预设的人们关注的结局，不存在基于疾病严重程度的亚组效应。指南制定小组考虑了一项亚组分析的结果，那是一项基于全身皮质类固醇的使用情况对所有被纳入的随机对照试验进行的关于死亡结局的亚组分析。该分析表明，白介素-6 受体阻滞剂的相对效果随全身皮质类固醇的基线使用而异。最为重要的是，类固醇并没有消除甚至可能增强白介素-6 受体阻滞剂对死亡率的有益效果。出于下述原因，指南制定小组没有正式评估该亚组分析的可信度。

当根据前瞻性荟萃分析比较托珠单抗和沙利鲁单抗时，没有证据表明存在亚组效应(90)。然而，托珠单抗+类固醇对比单用类固醇的数据（优势比 0.77，95%置信区间 0.68–0.87）比沙利鲁单抗+类固醇对比单用类固醇的数据（优势比 0.92，95%置信区间 0.61–1.38）更多，因而精确度也更高。除了这些亚组数据之外，指南制定小组还审查了 REMAP-CAP 研究人员提供的头对头数据，这些数据表明，在所有接受皮质类固醇治疗的患者中，托珠单抗与沙利鲁单抗的效果没有差异（使用托珠单抗的死亡率为 36.5%，使用沙利鲁单抗的死亡率为 33.9%）。比较托珠单抗+类固醇和沙利鲁单抗+类固醇效果的网络荟萃分析估计值结合了直接和间接数据，提供了两种药物无差别（优势比 1.07，95%置信区间 0.86–1.34）的中等确定性数据(1)(3)。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 白介素-6 阻滞剂	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 （重症和危重症患者）	优势比：0.86 （95%置信区间 0.79-0.95） 基于 27 项研究中 10930 名患者的数据 ¹ （随机对照）	130 每 1000 人	114 每 1000 人 差异：每1000人减少16例 （95%置信区间 减少 24 例-减少 6 例）	高	白介素-6 抑制剂 能降低死亡率。
机械通气	优势比：0.72 （95%置信区间 0.57-0.9） 基于 9 项研究中 5686 名患者的数据 ² （随机对照）	86 每 1000 人	63 每 1000 人 差异：每1000人减少23例 （95%置信区间 减少 35 例-减少 8 例）	高	白介素-6 抑制剂 能减少对机械通气的 需要。
导致停药的不良事件	优势比：0.5 （95%置信区间 0.03-9.08） 基于 2 项研究中 815 名 患者的数据 ³ （随机对照）	9 每 1000 人	5 每 1000 人 差异：每1000人减少4例 （95%置信区间 减少 9 例-增加 67 例）	很低 因严重的偏倚风险和 非常严重的不精确性 ⁴	白介素-6 受体阻滞剂 对导致停药的不良 事件的影响不确定。
细菌感染	优势比：0.95 （95%置信区间 0.72-1.29） 基于 18 项研究中 3548 名患者的数据 （随机对照）	101 每 1000 人	96 每 1000 人 差异：每1000人减少5例 （95%置信区间 减少 26 例-增加 26 例）	低 因严重的偏倚风险和 严重的不精确性 ⁵	白介素-6 抑制剂可能 不会增加继发性细菌 感染。
机械通气持续 时间	越低越好 基于 10 项研究中 1189 名患者的数据 （随机对照）	14.7 （均值）	13.5 （均值） 差异：平均差减少1.2 （95%置信区间 减少 2.3-减少 0.1）	低 因严重的偏倚风险和 严重的不精确性 ⁶	白介素-6 抑制剂可能 会缩短机械通气的 持续时间。
住院持续时间	越低越好 基于 9 项研究中 6665 名 患者的数据 （随机对照）	12.8 （均值）	8.3 （均值） 差异：平均差减少4.5 （95%置信区间 减少6.7-减少2.3）	低 因严重的偏倚风险和 严重的不一致性 ⁷	白介素-6 抑制剂可能 会缩短住院时间。

1. **基线/对照组：**主要研究[15]。死亡率和机械通气的基线风险来自世卫组织针对 COVID-19 重症和危重症患者的“团结”试验，对作为标准治疗一部分的皮质类固醇进行了调整（16%基线风险 x 皮质类固醇相对危险度 0.79=13%）。世卫组织“团结”试验的对照组遍布多个国家和地域，被指南制定小组认定为 COVID-19 重症和危重症患者死亡率和机械通气基线风险估计值的最相关的证据来源。
2. 系统综述[3]。**基线/对照组：**主要研究。死亡率和机械通气的基线风险来自世卫组织针对 COVID-19 重症和危重症患者的“团结”试验，对作为标准治疗一部分的皮质类固醇进行了调整（16%基线风险 x 皮质类固醇相对危险度 0.79=13%）。世卫组织“团结”试验的对照组遍布多个国家和地域，被指南制定小组认定为 COVID-19 重症和危重症患者死亡率和机械通气基线风险估计值的最相关的证据来源。
3. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。我们使用了被纳入的研究中的所有随机分配到常规治疗的患者的中位事件率。**支持性参考文献：** [3]。
4. **偏倚风险：严重。**由于对缺乏盲法和确认偏倚的偏倚风险的一些担忧，我们进行了降级。**不精确性：非常严重。**我们进行降级是因为置信区间非常宽跨 0 了。
5. **偏倚风险：严重。**由于对缺乏盲法和确认偏倚的偏倚风险的一些担忧，我们进行了降级。**不精确性：严重。**降级是因为置信区间非常宽跨 0 了。
6. **偏倚风险：严重。**由于对缺乏盲法的偏倚风险的一些担忧，我们进行了降级。**不精确性：严重。**我们进行降级是因为置信区间的下限接近 0。
7. **偏倚风险：严重。**由于对缺乏盲法的偏倚风险的一些担忧，我们进行了降级。**不一致性：严重。**降级是因为点估计值的差异以及置信区间缺乏重叠。

6.6.1 作用机制

白介素-6 是一种多效性细胞因子，可激活和调节对感染的免疫反应。白介素-6 浓度升高与 COVID-19 重症的结局相关，包括呼吸衰竭和死亡，尽管白介素-6 在此病发病机理中的作用尚不清楚。

托珠单抗和沙利鲁单抗是批准用于治疗类风湿性关节炎的单克隆抗体，是白介素-6 的膜结合和可溶性受体（IL-6R/sIL-6R）的拮抗剂。托珠单抗被批准以静脉给药的方式治疗类风湿性关节炎，而沙利鲁单抗被批准采用皮下给药的方式，虽然在 COVID-19 研究中这两种药物都采取了静脉给药的方式。在 COVID-19 的研究剂量下，这两种药物都有望达到基于类风湿性关节炎研究的非常高的受体占有率(29)。这里仅改变了白介素-6 受体阻滞剂的适应症，并没有改变其主要的药理作用机制。其疗效取决于白介素-6 信号传导在 COVID-19 病理生理学中的重要性，而不取决于所用剂量是否达到了目标浓度。

6.7 伊维菌素（2021 年 3 月 31 日发布）

信息栏
<p>2021 年 3 月 31 日，关于伊维菌素的建议作为世卫组织动态指南的第四版发布，并在《英国医学杂志》上作为快速指南发表。此前，伊维菌素作为一种潜在的治疗选项受到了越来越多的国际关注。</p> <p>在本第九版指南中，没有对关于伊维菌素的建议进行任何修改。自我们提出建议以来，我们注意到一些新的、相对较小的试验已经发表，并且出于对研究欺诈的担忧，一项关键的试验已经被撤回(91)(92)。然而，来自 LNMA 的最新证据摘要与我们之前提出的建议相一致。指南制定小组将在本指南的后续迭代中对更新的证据摘要进行充分审议。</p>

针对 COVID-19 患者（无论疾病严重程度）

仅在研究环境中使用
<p>除非是在临床试验中，否则我们不建议使用伊维菌素。（仅在研究环境中建议使用）</p>
<p>备注：本建议适用于任何疾病严重程度和任何症状持续时间的患者。</p> <p>当证据确定性很低，并且未来的研究在降低干预措施效果的不确定性和以合理的成本进行干预方面有很大的潜力时，建议仅在临床试验中使用该药物是合适的。</p>

实用信息

指南制定小组建议不要在临床试验环境之外使用伊维菌素治疗 COVID-19 患者，因此实践方面的考虑因素与此药的关联性不大。

决策证据

利弊
<p>伊维菌素对死亡率、机械通气、入院、住院时间和病毒清除的效果仍然不确定，因为关于这些结局的证据确定性很低。伊维菌素可能对临床改善时间影响很小或没有影响（低确定性证据）。伊维菌素可能会增加导致停药的严重不良事件风险（低确定性证据）。</p> <p>亚组分析表明没有基于剂量的效果改变。由于试验数据不足（见研究证据），我们无法按患者年龄或疾病严重程度进行亚组分析。因此，我们假设所有亚组的效果都很相似。本建议适用于任何疾病严重程度和任何症状持续时间的患者。</p>

证据的确定性
<p>对于大多数关键结局，包括死亡率、机械通气、入院、住院时间和病毒清除，指南制定小组认为证据的确定性很低。证据被评定为确定性很低的主要原因是大多数结局的证据的不精确性非常严重：汇总数据的置信区间很宽和/或含有的事件很少。还对一些结局的偏倚风险非常担忧，特别是缺乏盲法，缺乏试验预登记，以及一项试验没有报告机械通气的结局，尽管在他们试验方案中预先进行了指定（发表性偏倚）。</p> <p>更多详细信息，请参见本条建议中的“理由”部分。对于其他结局，包括严重不良事件和临床改善时间，证据的确定性评为低。</p>

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，鉴于证据在对死亡率、机械通气需要、住院需要和其他关键结局的效果方面有非常高的不确定性，并且存在危害的可能性，例如与治疗相关的严重不良事件，几乎所有完全知情的患者都希望仅在随机试验的情况下才会接受伊维菌素治疗。小组预计不同的患者对这种干预措施的价值观和偏好没有什么差异。

资源和其他考虑因素

伊维菌素是一种相对便宜的药物，可广泛获得，包括在低收入环境中。指南制定小组认为，在药物的益处非常不确定，并且其危害仍然令人担忧的情况下，低成本和广泛的可得性并不意味着必须要使用这种药物。尽管患者的平均成本可能较低，但指南制定小组提出了担忧，即这会使关注点和资源离开可能带来益处的治疗（如对 COVID-19 重症患者的皮质类固醇治疗和其他支持性治疗干预措施）。此外，使用伊维菌素治疗 COVID-19 会使该药的供应偏离其明确的适应症，有可能导致药物短缺，特别会对蠕虫控制和消除规划有影响。还应考虑使用皮质类固醇可能会导致病情恶化的其他地方性传染病。如果在 COVID-19 治疗中使用类固醇，也许仍可考虑在类圆线虫病流行的地区使用伊维菌素进行经验性治疗，虽然这不是对 COVID-19 本身的治疗，应由主治临床医生酌情决定。

理由

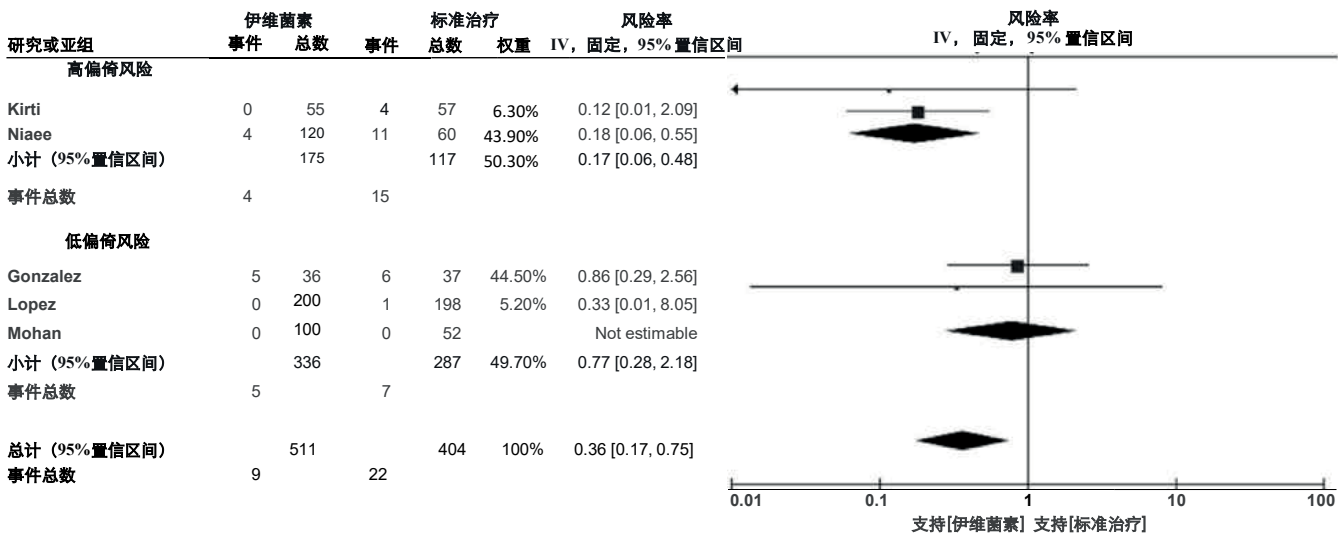
当根据证据提出建议仅在临床试验背景下对 COVID-19 患者使用伊维菌素时，指南制定小组强调了在最关键的结局上证据的高度不确定性，如死亡率和机械通气需要。小组还指出，证据表明治疗可能会带来危害，导致不良事件的增加。指南制定小组预计患者们的价值观和偏好不会有什么重大差异。其他背景因素（如资源考虑、可获得性、可行性和对卫生公平的影响）没有改变这项建议。

与之前世卫组织《疗法与2019冠状病毒病（COVID-19）：动态指南》所评估的药物相比，目前可得伊维菌素随机对照试验的数据少之又少。伊维菌素的现有数据的不确定性也高出很多，被纳入的试验所招募的患者少得多，事件也少得多。

高度不确定性

伊维菌素在包括死亡率在内的主要相关结局上的效果估计值的确定性很低，因此伊维菌素对这些结局的效果仍属不确定。不确定性主要有两个来源：严重的偏倚风险；和严重的不精确性。尽管构成该药的证据摘要依据的随机对照试验有 16 项，但只有 5 项直接将伊维菌素与标准治疗进行了对比并报告了死亡率(93)(94)(95)(96)(97)(98)(99)。值得注意的是，根据我们一贯使用的方法，LNMA 团队排除了准随机试验和任何没有使用明确随机技术的随机对照试验。在这五个随机对照试验中，有两个(93)(94)由于盲法不充分而存在高偏倚风险。这两项试验中的一项(93)还在试验方案公布之前开始招募和随机分配患者，这也是导致偏倚风险增加的因素。基于试验偏倚风险进行的死亡率亚组分析说明了偏倚风险的潜在影响。如森林图（图 3）所示，直接比较伊维菌素和标准治疗的所有五个随机对照试验的集合估计值表明伊维菌素降低了死亡率，但如果我们只考虑偏倚风险低的试验（这些试验加起来贡献了近三分之二的证据），这种效果并不明显。这一发现增加了伊维菌素对死亡率影响的真实效果的不确定性。与直接证据一致，将伊维菌素与标准治疗（通过与羟氯喹和洛匹那韦/利托那韦进行比较）进行比较的间接证据也观察到了类似的现象。表明伊维菌素降低死亡率的间接证据几乎全部来自一项研究，而该研究由于缺乏对盲法或随机化的详细描述以及缺乏可公开获得的研究方案（图未显示）而存在高偏倚风险(91)。

图 3.显示伊维菌素与标准治疗对死亡率的影响的直接对比森林图，带有按偏倚风险分组的亚组分析



IV：逆方差。

除了与偏倚风险相关的担忧之外，还对死亡率的结局的不精确性存在非常严重的担忧。根据 GRADE 的要求，不精确性要根据置信区间方法和信息样本量（事件数量）的评价来进行评估，以确保有足够的信息来做出明智的判断(100)。在这种情况下，尽管置信区间方法表明伊维菌素有益处，但信息样本量很低。就死亡率而言（并忽略上述与偏倚风险相关的担忧），随机分配到伊维菌素组的 511 名患者中有 9 人死亡（1.76%），随机分配到标准治疗组的 404 名患者中有 22 人死亡（5.45%）。如果作为结论基础，那么这个事件量极少，远远低于最优信息样本量。事实上，从理论上来说，只要将三个事件（死亡）从随机分到标准治疗组更改为随机分到伊维菌素组，就消除了任何统计学意义，这一发现表明，完全可以合理地把结果仅归因于偶然性。此外，这一比较所依据的证据来自多个小型试验，增加了研究组别中存在着未被认识到的不平衡性的风险。鉴于偶然性很可能在观察到的结论中发挥作用，小组认为存在非常严重的不精确性，从而进一步降低了结论的总体确定性。

尽管点估计值和置信区间似乎表明伊维菌素有益处，但是严重的偏倚风险再加上非常严重的不精确性导致死亡率证据的确定性很低。因此，小组得出结论，伊维菌素对死亡率的影响尚不确定。对其他关键结局也有类似的考虑，包括机械通气、入院和住院时间，并导致这些结局的证据确定性也很低。

亚组分析

我们只按伊维菌素的剂量进行了效果的亚组分析，小组没有发现任何亚组效应的证据（见研究证据）。缺乏试验内部的比较使得无法按年龄或疾病严重程度进行亚组分析。因此，小组没有对此药提出任何亚组建议。换言之，除临床试验外不使用伊维菌素的建议适用于所有疾病严重程度、年龄组和伊维菌素的所有剂量方案。

适用性

被纳入的随机对照试验都没有招募 15 岁以下的儿童，因此该建议对儿童的适用性目前尚不确定。然而，小组没有理由认为患有 COVID-19 的儿童对伊维菌素的治疗会有不同的反应。对孕妇也有类似的考虑，没有数据直接研究孕妇群体，但没有理由表明她们会有和其他成年人不同的用药反应。

临床问题/PICO

- 对象： COVID-19 感染患者（所有疾病严重程度）
- 干预： 伊维菌素
- 对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

证据摘要基于 16 项随机对照试验和 2407 名参与者。在被纳入的研究中，75%研究了非重症患者，25%研究了重症和非重症患者。许多被纳入的研究没有就我们关注的结局进行报告。在这些研究中，25%发表在同行评议的期刊上，44%发布了预印本，31%已完成但未发表（见[此表](#)的试验特征）。我们还排除了一些准随机对照试验(101)(102)(103)(104)。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，伊维菌素与常规治疗相比对 COVID-19 患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。请参见第 7 节获取作为绝对效果估计值依据的基线风险估计值来源。

亚组分析

网络荟萃分析团队进行了亚组分析，以针对不同亚组制定不同建议。从现有数据来看，亚组分析只能按伊维菌素的剂量进行，并考虑了死亡率、机械通气、入院和导致停药的不良事件等结局。按伊维菌素剂量进行的亚组分析直接比较伊维菌素和常规治疗。在这些分析中，使用元回归来评价作为连续变量的累积剂量的效果，还进一步增加了一个用于评价单剂对比多剂给药方案的协变量。这种方法基于药理学专家（由 Andrew Owen 教授领导）的意见，他们对各种试验剂量进行了药代动力学模拟，发现当把单剂量和多剂量研究分开时，伊维菌素的累积剂量预计与关键药代动力学参数相关。需要指出的是，被纳入的试验并未直接评估伊维菌素的药代动力学，我们的方法以模拟为基础，并尽可能对照已公布的人体药代动力学信息对模拟进行验证。小组使用预先指定的框架，结合 ICEMAN 工具来评估亚组研究结果的可信度(84)。

指南制定小组请求根据以下因素进行亚组分析：年龄（儿童对比年轻人对比老年人[70 岁或以上]组）；疾病严重程度（COVID-19 非重症对比重症对比危重症）；症状出现的时间；以及联合用药的情况。然而，根据我们预先指定的方案，试验内部的数据不足以进行这些亚组分析。小组认识到，不同中心和地区的常规治疗也可能存在差异，而且常规治疗也在不断变化中。然而，鉴于所有数据均来自随机对照试验，在随机分配到干预组或常规治疗组的研究患者之间，对这些构成常规治疗的联合干预措施的使用应该是平衡的。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 伊维菌素	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比：0.19 (95%置信区间 0.09–0.36) 基于 7 项研究中 1419 名参与者的数据 ¹ 。 (随机对照)	70 每 1000 人	14 每 1000 人	很低 由于严重的偏倚 风险和非常严重的 不精确性 ²	伊维菌素对死亡率的 影响尚不确定。
机械通气	优势比：0.51 (95%置信区间 0.12–1.77) 基于 5 项研究中 687 名 参与者的数据。 (随机对照)	20 每 1000 人	10 每 1000 人	很低 由于非常严重的 不精确性和发表性 偏倚 ³	伊维菌素对机械 通气的影响尚 不确定。
病毒清除 7 天	优势比：1.62 (95%置信区间 0.95–2.86) 基于 6 项研究中 625 名 参与者的数据。 (随机对照)	500 每 1000 人	618 每 1000 人	低 由于严重的 不一致性和 不精确性 ⁴	伊维菌素可能会改善 病毒清除或 不产生影响。
入院 (仅门诊患者)	优势比：0.36 (95%置信区间 0.08–1.48) 基于 1 项研究中 398 名 参与者的数据。 (随机对照)	50 每 1000 人	18 每 1000 人	很低 由于极为严重的 不精确性 ⁵	伊维菌素对入院的 影响尚不确定。
严重不良事件	优势比：3.07 (95%置信区间 0.77–12.09) 基于 3 项研究中 584 名参与者的数据。 (随机对照)	9 每 1000 人	27 每 1000 人	低 由于非常严重的 不精确性 ⁶	伊维菌素可能会增加 导致停药的严重不良 事件的风险。
临床改善时间	度量单位：天数 越低越好 基于 2 项研究中 633 名 参与者的数据。 (随机对照)	11 天（均值）	10.5 天（均值）	低 由于非常严重的 不精确性 ⁷	伊维菌素可能对临床 改善的时间影响很小 或没有影响。
住院时间	度量单位：天数 越低越好 基于 3 项研究中 252 名 参与者的数据。 (随机对照)	12.8 天（均值）	11.7 天（均值）	很低 由于严重的 不精确性、 不一致性和严重的 偏倚风险 ⁸	伊维菌素对住院时间 的影响尚不确定。
病毒清除时间	度量单位：天数 越低越好 基于 4 项研究中 559 名参与者的数据。 (随机对照)	7.3 天（均值）	5.7 天（均值）	很低 由于非常严重的 不精确性和严重的 偏倚风险 ⁹	我们不确定伊维菌素 是改善还是恶化了 病毒清除时间。

1. 系统综述[1]。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。我们选择使用世卫组织“团结”试验的对照组，反映了全部参与试验的国家的常规治疗。
2. **偏倚风险：严重。**贡献大部分效果估计值的大型试验是由非盲研究。**不精确性：非常严重。**事件总数很少。
3. **不精确性：非常严重。**事件很少并且可信区间包括重要利弊。**发表性偏倚：严重。**
4. **不一致性：严重。**点估计值差异很大，可信区间没有大幅重叠。**不精确性：严重。**可信区间不包含任何效果。
5. **不精确性：极为严重。**可信区间包括重要利弊。
6. **不精确性：非常严重。**可信区间包括很少或根本不包括差异。
7. **不精确性：非常严重。**

8. **偏倚风险：严重。**结果来自一项非盲法研究；**不一致性：严重。**尽管置信区间有重叠，点估计值还是不一致。**不精确性：严重。**可信区间没有包括差异。
9. **偏倚风险：严重。**对偏倚风险的担忧。**不精确性：非常严重。**可信区间包括重要利弊。

6.7.1 作用机制

伊维菌素是一种抗寄生虫药，通过结合谷氨酸门控氯离子通道干扰蠕虫的神经和肌肉功能(105)。基于体外实验，一些人推测伊维菌素可能对 SARS-CoV-2 有直接的抗病毒作用。然而，提出的治疗 COVID-19 的剂量在人体内不太可能达到体外抑制所需的浓度(106)(107)(108)。在叙利亚金黄地鼠 SARS-CoV-2 感染模型中，伊维菌素对 SARS-CoV-2 的病毒 RNA 没有影响(109)。提出的机制仍然不明确：已经提出的多个靶标要么是基于与生命周期非常不同的其他病毒的类比，要么是像数百个其他候选药一样，基于与包括刺突、RdRp 和 3CLpro 在内的多个病毒靶标进行分子对接的模拟(110)(111)(112)(113)(114)。目前没有直接证据支持任何针对 SARS-CoV-2 的抗病毒作用机制。

主要基于对其他适应症的研究，有人提出，伊维菌素具有免疫调节作用，但其机制仍不清楚。历史数据显示，在给予致死剂量脂多糖的小鼠中使用伊维菌素提高了存活率(115)，并且伊维菌素在特应性皮炎和过敏性哮喘的小鼠模型中也带来益处(116)(117)。对于 SARS-CoV-2，一种假说认为免疫调节是由 α -7 烟碱乙酰胆碱受体的变构调节进行介导的（通过调节受体配体的活性间接实现的）。尽管研究人员已经在体外证明了这种作用，但这些实验中使用的浓度甚至高于抗病毒效果所需的浓度(118)，因此在人体内不太可能实现。在感染 SARS-CoV-2 的叙利亚金黄地鼠模型中，伊维菌素导致肺免疫表型的一些变化，这与 α -7 烟碱乙酰胆碱受体的变构调节一致(109)。然而，伊维菌素似乎不能逆转体重减轻，而体重减轻是该模型中疾病的主要标志，并且没有测量药物浓度来推断在人体中需要获得的药物浓度。总之，伊维菌素是否能产生任何免疫调节或抗炎作用仍存在很大的不确定性。

6.8 羟氯喹（2020 年 12 月 17 日发布）

信息栏

关于羟氯喹的建议于 2020 年 12 月 17 日作为世卫组织动态指南的[第三版](#)发布，并在《英国医学杂志》中作为[快速建议](#)发表。此前，于 2020 年 10 月 15 日发布了世卫组织“团结”试验预印本，报告了在 COVID-19 住院患者中使用羟氯喹、瑞德西韦和洛匹那韦/利托那韦治疗的结果(15)。在本第九版指南中，没有对羟氯喹的建议进行改动。

针对 COVID-19 患者（无论疾病严重程度）

建议不使用

我们建议不使用羟氯喹或氯喹。(强烈建议不使用)

备注：本建议适用于任何疾病严重程度和任何症状持续时间的患者。

实用信息

指南制定小组强烈建议不要使用羟氯喹或氯喹治疗 COVID-19 患者。使用羟氯喹可能会排除使用其他也会延长 QT 间期的重要药物，如阿奇霉素和氟喹诺酮类药物。应极其谨慎地合并使用延长 QT 间期的药物。

决策证据

利弊

羟氯喹和氯喹很可能不会降低死亡率或机械通气，也可能不会缩短住院时间。证据不排除羟氯喹导致死亡和机械通气风险小幅增加的可能性。对其他不太重要结局的影响尚不确定，包括症状消除时间、入院和机械通气持续时间。

羟氯喹可能会增加腹泻和恶心/呕吐的风险；这一发现与在其他疾病中使用此药的证据一致。腹泻和呕吐可能会增加低血容量症、低血压和急性肾损伤的风险，尤其是在医疗资源有限的环境中。羟氯喹是否会增加心脏毒性风险（包括危及生命的心律失常）以及增加的程度尚不确定。

亚组分析表明，没有基于疾病严重程度（危重症对比重症/非重症或非重症对比危重症/重症）或年龄（年龄小于 70 岁对比 70 岁及以上者）的效果差异。此外，累积剂量和预测的第 3 天血清谷浓度没有改变任何结局上的效果。因此，我们假设所有亚组都有相似的效果。

我们还审查了比较羟氯喹加阿奇霉素对比单独使用羟氯喹的证据。没有证据表明阿奇霉素的加入改变了羟氯喹对任何结局的效果（确定性很低）。

证据的确定性

对于死亡率和机械通气等关键结局，小组认为证据具有中等程度的确定性。还存在着对在最大的试验中缺乏盲法和不精确性的剩余担忧。例如，集合效果的可信区间设置使得存在死亡率微小下降的可能性。腹泻和恶心/呕吐的证据质量较低，因为在许多试验中缺乏盲法，而且报告这些结局的试验中招募的患者总数小于最优信息样本量（尽管这两种结局的可信区间完全处在危害那一边）。

对于所有其他结局，证据的确定性评为低或很低。数据的主要问题是不可精确性（可信区间既包括重要益处也包括重要危害）以及偏倚风险（缺乏盲法）。

偏好和价值观

根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），鉴于证据表明很可能对死亡率或机械通气需要没有效果，并且存在不良事件（包括腹泻、恶心和呕吐）的风险，指南制定小组推断，几乎所有完全知情的患者都不希望接受羟氯喹治疗。小组预计不同患者对这种干预措施的价值观和偏好没有什么差异。

资源和其他考虑因素

和其他用于 COVID-19 的药物相比，羟氯喹和氯喹相对便宜，而且已经广泛可得，包括在低收入环境中。尽管如此，小组认为几乎所有的患者都会选择不使用羟氯喹或氯喹，因为弊大于利。虽然患者的人均费用可能低，但是指南制定小组担心这会使关注点和资源从可能有益的治疗上（例如对 COVID-19 重症患者使用皮质类固醇和其他支持性治疗干预措施）转移开。

理由

当根据证据提出强烈建议不要对 COVID-19 患者使用羟氯喹或氯喹时，小组强调有中等确定性证据表明这些药很可能不能降低死亡率或机械通气需要。小组还指出，证据表明治疗可能会带来恶心和腹泻的弊端。指南制定小组预见患者在价值观和偏好上无重要差异，并认为其他背景因素（如资源考虑、可获得性、可行性和对卫生公平的影响）不会改变这项建议（见“决策证据”中对这些因素的总结）。

亚组分析

小组没有发现任何证据表明在不同疾病严重程度、成年人和老年人之间以及不同剂量之间存在亚组效应，因此没有对此药提出任何亚组建议。换言之，这条强烈建议适用于任何疾病严重程度、年龄组以及羟氯喹的所有剂量和剂量表。

这些试验包括了世界各地的患者，其疾病严重程度不同，并且在不同的环境下接受治疗（门诊和住院）。虽然这些试验并没有报告按症状出现时间划分的亚组效应，但很多试验招募了处于病程早期的患者。指南制定小组因此认为这些证据适用于所有 COVID-19 患者。

适用性

特殊人群

被纳入的随机对照试验没有招募过儿童，因此目前不能确定这项建议是否适用于儿童。然而，小组没有理由认为 COVID-19 的儿童患者对羟氯喹的治疗会有任何不同的反应。对于孕妇也有类似的考虑，虽然没有对孕妇群体的直接研究数据，但没有理由认为她们的用药反应会与其他成年人不同。羟氯喹可穿过胎盘屏障，存在着对其可能会导致新生儿视网膜受损的担忧。虽然羟氯喹已用于患有全身性自身免疫疾病（如红斑性狼疮）的孕妇，但孕妇可能比其他患者有更多的理由不愿使用羟氯喹来治疗 COVID-19。

与阿奇霉素联合使用

网络荟萃分析中没有证据表明联合使用阿奇霉素会改变羟氯喹对任何结局的效果。由于没有试验数据表明阿奇霉素有利于改善羟氯喹的效果，因此不论患者是否同时接受阿奇霉素治疗，不使用羟氯喹和氯喹的建议都适用。

不确定性

剩余不确定性请参见文件结尾部分（第 9 节）。指南制定小组认为，未来的研究不太可能会找到一个可能受益于羟氯喹或氯喹的患者亚组。

临床问题/PICO

对象： COVID-19 患者（所有疾病严重程度）
干预： 羟氯喹
对照： 标准治疗

摘要

证据摘要

羟氯喹的 LNMA 基于 30 项试验，共有 10921 名参与者参加，提供了对患者重要的结局的相对效果估计值（[见表](#)）。其中五项试验（共有 414 名参与者）将一些患者随机分配到氯喹组。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，羟氯喹与常规治疗相比对 COVID-19 患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。请参见第 7 节获取作为绝对效果估计值依据的基线风险估计值来源。

亚组分析

对于羟氯喹，指南制定小组要求按年龄（儿童对比较年轻者[如 70 岁以下]对比老年人[如 70 岁或以上]）、疾病严重程度（非重症对比重症对比危重症 COVID-19 患者）以及是否与阿奇霉素联合用药进行亚组分析。

小组还请求按高剂量对比低剂量的羟氯喹进行亚组分析。按羟氯喹剂量进行分类被证明是不可能的，因为各项试验使用了不同的负荷剂量、持续剂量和用药持续时间。因此，我们与药理学专家（Andrew Owen 教授）合作，制作了预期血清浓度随时间而变化的模型。我们假设在治疗早期达到较高的血清谷浓度（如第 3 天的谷浓度）可能比较低的早期血清谷浓度更有效。我们还假设，与较低的最大血清浓度相比，较高的最大血清浓度（例如，最后一天的峰值浓度）可能会使产生不良反应的风险更高。在我们的药代动力学模型中，累积剂量与治疗第 3 天和最后一天的所有血清浓度指标的测量值高度相关，因此我们决定使用累积剂量作为主要分析指标。第 3 天的谷浓度与总累积剂量的相关性最小（R2=0.376），因此我们用第 3 天的预期谷浓度进行了敏感性亚组分析以了解疗效的情况。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 羟氯喹	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比：1.11 （95%置信区间 0.95-1.31） 基于 29 项研究中 10859 名参与者的数据 ¹ （随机对照）	106 每 1000 人	116 每 1000 人	中等 因临界的偏倚风险 和不精确性 ²	羟氯喹很可能不能 降低死亡率。
		差异： 每 1000 人增加 10 例 （95%置信区间减少 5 例-增加 28 例）			
机械通气	优势比：1.2 （95%置信区间 0.83-1.81） 基于 5 项研究中 6379 名参与者的数据 （随机对照）	105 每 1000 人	123 每 1000 人	中等 因临界的偏倚风险 和严重的不精确性 ³	羟氯喹很可能不能 减少机械通气。
		差异： 每 1000 人增加 18 例 （95%置信区间 减少 16 例-增加 70 例）			

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 羟氯喹	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
病毒清除 7 天	优势比：1.08 （95%置信区间 0.25-4.78） 基于 4 项研究中 280 名参与者的数据 ⁴ （随机对照）	483 每 1000 人	502 每 1000 人	很低 因非常严重的 不精确性 ⁵	羟氯喹对病毒清除的 效果非常不确定。
		差异： 每1000人增加19例 （95%置信区间减少 294 例-增加 334 例）			
入院	优势比：0.39 （95%置信区间 0.12-1.28） 基于 1 项研究中 465 名参与者的数据 （随机对照）	47 每 1000 人	19 每 1000 人	很低 因非常严重的 不精确性和严重的 间接性 ⁶	羟氯喹对入院的影响 尚不确定。
		差异： 每1000人减少28例 （95%置信区间减少 41 例-增加 12 例）			
心脏毒性	基于 7 项研究中 3287 名参与者的数据 （随机对照）	46 每 1000 人	56 每 1000 人	很低 因严重的 不精确性，偏倚 风险和间接性 ⁷	羟氯喹对心脏毒性的 影响尚不确定。
		差异： 每1000人增加10例 （95%置信区间增加 0-30 例）			
腹泻	优势比：1.95 （95%置信区间 1.4-2.73） 基于 6 项研究中 979 名参与者的数据 （随机对照）	149 每 1000 人	255 每 1000 人	低 因严重的不精确性 和偏倚风险 ⁸	羟氯喹可能增加 腹泻风险。
		差异： 每1000人增加106例 （95%置信区间增加 48-增加 174 例）			
恶心/呕吐	优势比：1.74 （95%置信区间 1.26-2.41） 基于 7 项研究中 1429 名参与者的数据 （随机对照）	99 每 1000 人	161 每 1000 人	低 因严重的不精确性 和严重的偏倚风险 ⁹	羟氯喹可能增加 恶心和呕吐风险。
		差异： 每1000人增加62例 （95%置信区间增加 23-增加 110 例）			
谵妄	优势比：1.59 （95%置信区间 0.77-3.28） 基于 1 项研究中 423 名参与者的数据 （随机对照）	62 每 1000 人	95 每 1000 人	很低 因非常严重的 不精确性和严重的 间接性 ¹⁰	羟氯喹对谵妄的 效果尚不确定。
		差异： 每1000人增加33例 （95%置信区间 减少 14 例-增加 116 例）			
临床改善时间	越低越好 基于 5 项研究中 479 名参与者的数据。 （随机对照）	11 天(均值)	9 天(均值)	很低 因严重的偏倚 风险，不精确性和 间接性 ¹¹	羟氯喹对临床改善 时间的效果 尚不确定。
		差异： 平均差减少2天 （95%置信区间减少 4 天-增加 0.1 天）			
住院持续时间	越低越好 基于 5 项研究中 5534 名参与者的数据 （随机对照）	12.8 天(均值)	12.9 天(均值)	低 因严重的不精确性 和严重的偏倚风险 ¹²	羟氯喹可能对 住院持续时间 没有影响。
		差异： 平均差增加0.1天 （95%置信区间减少 1.9 天-增加 2 天）			
病毒清除时间	越低越好 基于 5 项研究中 440 名参与者的数据 （随机对照）	9.7 天(均值)	10.6 天(均值)	很低 因严重的偏倚风险 和非常严重的 不精确性 ¹³	羟氯喹对病毒清除 时间的效果 尚不确定。
		差异： 平均差减少0.7天 （95%置信区间减少 4.3 天-增加 4.8 天）			
导致停药的不良事件	基于 3 项研究中 210 名参与者的数据 （随机对照）	被随机分配到羟氯喹组的 108 名 参与者中有 2 名因不良反应 而停止了治疗。 在安慰剂/标准治疗组的 102 名患者中 无人出现这种情况。		很低 因极为严重的 不精确性 ¹⁴	羟氯喹对导致停药的不良事件的影响 尚不确定。

1. 系统综述[1]。**基线/对照组**：主要研究。死亡率和机械通气的基线风险来自世卫组织“团结”试验中 COVID-19 重症和危重症患者的数据。
2. **不精确性：严重**。95%的置信区间跨越了最小重要差异（死亡率降低 2%）。

3. **不精确性：严重。**宽置信区间。
4. 系统综述。我们使用了被纳入的研究的所有随机分配到常规治疗的患者的中位事件率。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [3]
5. **不精确性：非常严重。**宽置信区间。
6. **间接性：严重。不精确性：非常严重。**
7. **偏倚风险：严重。**非盲研究->心脏毒性检测差异。**间接性：严重。**各研究用不同的方式测量了严重的心脏毒性。**不精确性：严重。**
8. **偏倚风险：严重。**由于产生的效果大，且间接证据显示出了一致的结果，担忧有所缓解。**不精确性：严重。**没有达到最优信息样本量。**升级：效果显著。**
9. **偏倚风险：严重。**由于产生的影响大，且间接证据显示出了一致的结果，担忧有所缓解。**不精确性：严重。**没有达到最优信息样本量。**升级：显著效果。**
10. **间接性：严重。**这一结局没有被系统地收集，并且没有明确谵妄的定义。**不精确性：非常严重。**
11. **偏倚风险：严重。间接性：严重。**各研究以不同的方式衡量临床改善。**不精确性：严重。**
12. **偏倚风险：严重。不精确性：严重。**宽置信区间。
13. **偏倚风险：严重。不精确性：非常严重。**
14. **不精确性：极为严重。**

6.9 洛匹那韦/利托那韦（2020 年 12 月 17 日发布）

信息栏
关于洛匹那韦/利托那韦的建议于 2020 年 12 月 17 日作为世卫组织动态指南的 第三版 发布，并在《英国医学杂志》中作为 快速建议 发表。此前，于 2020 年 10 月 15 日发布了世卫组织“团结”试验预印本，报告了在 COVID-19 住院患者中使用洛匹那韦/利托那韦、瑞德西韦和羟氯喹治疗的结果(15)。在本第九版指南中，没有对洛匹那韦/利托那韦的建议进行改动。

针对 COVID-19 患者（无论疾病严重程度）

建议不使用
我们建议不使用洛匹那韦/利托那韦。（强烈建议不使用）
备注：本建议适用于任何疾病严重程度和任何症状持续时间的患者。

决策证据

利弊
<p>指南制定小组认为缺乏证据表明洛匹那韦/利托那韦能够改善对患者重要的结局，如降低死亡率、机械通气需要和临床改善的时间等。对死亡率和机械通气需要的效果的证据确定性为中等；其他结局的证据确定性为低或很低。</p> <p>低确定性证据显示洛匹那韦/利托那韦可能会增加腹泻、恶心和呕吐的风险，这一结论与评价其在艾滋病毒感染患者中的使用所得出的间接证据一致。腹泻和呕吐可能增加低血容量、低血压和急性肾损伤的风险，特别是在卫生保健资源有限的地方。对病毒清除的效果和急性肾损伤的影响尚不确定。</p> <p>亚组分析表明，没有基于疾病严重程度（危重症对比重症/非重症或非重症对比危重症/重症）或年龄（70 岁以下对比 70 岁及以上）的效果差异。由于没有具有统计意义的亚组效应的证据，我们未使用 ICEMAN 工具进行正式评价。</p>

证据的确定性
证据来自于一个相关的系统综述和对七个随机对照试验的网络荟萃分析；汇集了 7429 个不同严重程度的 COVID-19 住院患者的数据，并不同程度地向指南小组报告了相关结局(1)。小组一致认为死亡率和机械通气需要的证据确定性为中等，腹泻、恶心和住院时间的证据确定性为低，对病毒清除、急性肾损伤和临床改善时间的效果估计值的证据确定性很低。大多数结局的证据确定性由于存在偏倚风险和不精确性（宽置信区间不排除重要的利弊）而被降低。

偏好和价值观
根据一致商定的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，几乎所有完全知情的患者都不会愿意接受洛匹那韦/利托那韦治疗，因为证据表明其对死亡率和机械通气需要很可能没有效果，而且有包括腹泻、恶心和呕吐在内的不良事件风险。小组预计不同患者之间对这种干预措施的价值观和偏好没有什么差异。

资源而其他考虑因素

尽管洛匹那韦/利托那韦并不像其他一些被研究的 COVID-19 治疗药物那么昂贵，而且在大多数卫生保健环境中已经广泛可得，指南制定小组提出对机会成本的担忧，并提出一定不能把关注点和资源从最佳的支持性治疗上或是对 COVID-19 重症患者使用皮质类固醇上转移开来。

理由

当根据证据提出强烈建议不要给 COVID-19 患者使用洛匹那韦/利托那韦时，小组强调有中等确定性证据表明不能降低死亡率或机械通气需要。还指出，证据表明治疗可能会带来恶心和腹泻增加的弊端。指南制定小组预见不同患者在价值观和偏好上无重要差异，并认为其他背景因素（如资源考虑、可获得性、可行性和对卫生公平的影响）不会改变这项建议（见“决策证据”中对这些因素的总结）。

亚组分析

小组没有发现任何证据表明在不同疾病严重程度以及成年人和老年人之间存在亚组效应，因此没有对此药做出任何亚组建议。虽然这些试验并没有报告按症状出现时间划分的亚组效应，但很多试验招募了处于病程早期的患者。此强烈建议适用于任何疾病严重程度和年龄组的患者。

适用性

被纳入的随机对照试验都没有招募过儿童，因此目前不能确定这项建议是否适用于儿童。然而，小组没有理由认为 COVID-19 的儿童患者对洛匹那韦/利托那韦的治疗会有任何不同的反应。对于孕妇也有类似的考虑，虽然没有对孕妇群体的直接研究数据，但没有理由认为她们的用药反应会与其他成年人不同。使用洛匹那韦/利托那韦治疗艾滋病毒感染的患者，一般而言在接受 COVID-19 治疗时应继续用药。

不确定性

剩余不确定性请参见文件结尾部分（第 9 节）。指南制定小组认为，未来的研究不太可能会找到一个可能受益于洛匹那韦/利托那韦的患者亚组。

额外考虑因素

对于未诊断或未经治疗的艾滋病毒感染者，单独使用洛匹那韦/利托那韦可能会增强艾滋病毒对重要的抗逆转录病毒药物的耐药性。广泛使用洛匹那韦/利托那韦治疗 COVID-19 可能导致艾滋病毒感染者的药物短缺。

临床问题/PICO

- 对象：** COVID-19 患者（所有疾病严重程度）
- 干预：** 洛匹那韦/利托那韦
- 对照：** 标准治疗

摘要

证据摘要

对洛匹那韦/利托那韦的 LNMA 基于 7 项试验，共有 7429 名参与者。值得注意的是，被纳入的研究都没有招募 19 岁以下的儿童或青少年（[见表](#)）。建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，洛匹那韦/利托那韦与常规治疗相比对各种疾病严重程度的 COVID-19 患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。请参见第 7 节获取作为绝对效果估计值依据的基线风险估计值来源。

亚组分析

对于洛匹那韦/利托那韦，指南制定小组请求根据年龄（儿童对比年轻人[如 70 岁以下]对比老年人[如 70 岁或以上]）和疾病严重程度（COVID-19 非重症对比重症对比危重症）进行亚组分析。指南制定小组讨论了其他可能的相关亚组，包括按从症状出现到开始治疗的时间和联合用药来划分亚组，但认识到如果没有个体参与者的数据和/或来自个别试验的更详细报告，不可能进行这样的亚组分析。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 洛匹那韦/利托那韦	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率	优势比：1 （95%置信区间 0.82-1.2） 基于 4 项研究中 8061 名参与者的数据 ¹ （随机对照）	106 每 1000 人	106 每 1000 人	中等 由于临界的偏倚 风险和不精确性 ²	洛匹那韦/利托那韦 很可能对死亡率 没有影响。
机械通气	相对危险度：1.16 （95%置信区间 0.98-1.36） 基于 3 项研究中 7579 名参与者的数据 （随机对照）	105 每 1000 人	122 每 1000 人	中等 由于临界的偏倚 风险和不精确性 ³	洛匹那韦/利托那韦 很可能不会减少 机械通气。
病毒清除	优势比：0.35 （95%置信区间 0.04-1.97） 基于 2 项研究中 171 名 参与者的数据 ⁴ （随机对照）	483 每 1000 人	246 每 1000 人	低 由于非常严重的 不精确性 ⁵	洛匹那韦/利托那韦 对病毒清除的效果 非常不确定。
急性肾损伤	相对危险度 基于 2 项研究中 259 名 参与者的数据 （随机对照）	45 每 1000 人	25 每 1000 人	很低 由于严重的偏倚 风险和非常严重的 不精确性 ⁶	洛匹那韦/利托那韦 对急性肾损伤的 影响尚不确定。
腹泻	优势比：4.28 （95%置信区间 1.99-9.18） 基于 4 项研究中 370 名 参与者的数据 （随机对照）	67 每 1000 人	235 每 1000 人	中等 由于严重的偏倚 风险和不精确性； 由于显著效果 而升级 ⁷	洛匹那韦/利托那韦 可能增加腹泻风险。
恶心/呕吐	相对危险度 基于 4 项研究中 370 名 参与者的数据 （随机对照）	17 每 1000 人	177 每 1000 人	中等 由于严重的偏倚 风险和不精确性 ⁸	洛匹那韦/利托那韦 可能增加恶心/呕吐 风险。
临床改善时间	越低越好 基于 1 项研究中 199 名 参与者的数据 （随机对照）	11 天（均值）	10 天（均值）	很低 由于严重的偏倚 风险和非常严重的 不精确性 ⁹	洛匹那韦/利托那韦 对临床改善时间的 影响非常不确定。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 洛匹那韦/利托那韦	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
住院持续时间	越低越好 基于 2 项研究中 5239 名参与者的数据 （随机对照）	12.8 天（均值）	12.5 天（均值）	低 由于严重的偏倚 风险和不精确性 ¹⁰	洛匹那韦/利托那韦 可能对住院持续 时间没有影响。
		差异：平均差减少0.3天 （95%置信区间 减少 3.0 天–增加 2.5 天）			

- 系统综述。**基线/对照组：**主要研究[15]。死亡率和机械通气的基线风险来自世卫组织“团结”试验中 COVID-19 重症和危重症患者的数据。**支持性参考文献：** [1]。
- 不精确性：严重。**95%的置信区间跨越了最小重要差异（死亡率降低 2%）
- 不精确性：严重。**宽置信区间。
- 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。我们使用了被纳入的研究的所有随机分配到常规治疗的患者的中位事件率。**支持性参考文献：** [1]。
- 不精确性：非常严重。**宽置信区间。
- 偏倚风险：严重。不精确性：非常严重。**宽置信区间。
- 偏倚风险：严重。**由于产生的效果大，且间接证据显示出了一致的结果，担忧有所缓解。
不精确性：严重。患者和事件量太少。**升级：效果显著。**
- 偏倚风险：严重。**由于产生的效果大，且间接证据显示出了一致的结果，担忧有所缓解。
不精确性：严重。患者和事件量太少。**升级：效果显著。**
- 偏倚风险：严重。不精确性：非常严重。**宽置信区间，患者数量少。
- 偏倚风险：严重。不精确性：严重。**宽置信区间。

6.10 瑞德西韦（2020 年 11 月 20 日发布）

信息栏

关于瑞德西韦的建议于 2020 年 12 月 17 日作为世卫组织动态指南的[第二版](#)发布，并在《英国医学杂志》中作为[快速建议](#)发表。此前，于 2020 年 10 月 15 日发布了世卫组织“团结”试验预印本，报告了在 COVID-19 住院患者中使用瑞德西韦、羟氯喹和洛匹那韦/利托那韦治疗的结果(15)。在这份第九版指南中，没有对瑞德西韦的建议进行修改。值得注意的是，鉴于新的试验，这项建议正在接受审查，并计划在本指南的下一迭代中进行更新。目前提供的建议是基于指南制定小组的初步评估，并不代表目前的最佳证据。

针对 COVID-19 患者（无论疾病严重程度）

有条件建议不使用

审查中

我们建议不使用瑞德西韦。(有条件建议不使用)

实用信息

指南制定小组提出有条件建议不使用瑞德西韦治疗 COVID-19 的住院患者。如果考虑使用瑞德西韦，应注意肝脏（基线时丙氨酸转氨酶> 5 倍正常值）或肾脏（肾小球滤过率< 30 毫升/分钟）功能障碍者禁用瑞德西韦。到目前为止，瑞德西韦只能通过静脉注射给药，而且其可得性相对有限。

决策证据

利弊

指南制定小组认为缺乏证据表明瑞德西韦改善了对患者重要的结局，如降低死亡率、机械通气需要、临床改善时间等。然而，这些结局（尤其是死亡率）的证据确定性低，并不能证明瑞德西韦无效；而是没有足够的证据证实它真能改善对患者重要的结局。

试验中没有证据证明严重不良事件风险增加。不过，需要进一步加强药物警戒，因为即使是在大型随机对照试验中，严重不良事件通常报告不足，罕见不良事件也可能会漏报。

一项亚组分析表明，用瑞德西韦治疗可能会增加危重症患者的死亡率，但也可能降低非重症和重症患者的死亡率。小组认为这种亚组效应（使用 ICEMAN 工具评价过）的总体可信度不足以支持制定亚组建议。做出这种判断，也是由于在被纳入的研究中，偏倚风险和不精确性等局限因素导致关于瑞德西韦利弊的证据确定性总体为低。

证据的确定性

证据基于一个关联的系统综述和对四个随机对照试验的网络荟萃分析；汇集了 7333 名不同严重程度的 COVID-19 住院患者的数据，并不同程度地向指南小组报告了相关结局(1)。小组一致认为，所有对患者重要的结局的利弊效果估计值的确定性都低，这主要是由偏倚风险和不精确性（宽的置信空间未排除重要的利弊）造成的。

病毒清除和谵妄的证据确定性很低。

偏好和价值观
根据商定一致的价值观和偏好（见第 7 节），指南制定小组推断，大多数患者不愿意使用瑞德西韦，因为对死亡率和其他重要结局的效果的证据高度不确定。尤其是因为瑞德西韦的任何有益效果（如果有的话）可能都很小，而造成重要危害的可能性仍然存在。不过，小组承认，人们的价值观和偏好可能会有差异，由于证据没有排除可能存在益处，会有患者和临床医生选择使用瑞德西韦。

资源和其他考虑因素
新型疗法通常在重要益处上需要获得比瑞德西韦目前的确定性更高的证据，最好尽可能通过成本效益分析来加以支持。在缺乏这一信息的情况下，指南制定小组提出对机会成本的担忧，并强调不要将关注点和资源从最佳的支持性治疗上，或是对 COVID-19 重症患者使用皮质类固醇上转移开。小组还指出目前瑞德西韦仅通过静脉途径给药，目前其在全球范围内的可获得性有限。

理由

当根据证据有条件建议不要对 COVID-19 患者使用瑞德西韦时，小组强调尽管证据确定性低，但证据表明瑞德西韦可能对死亡率、机械通气需要、症状解除和其他对患者重要的结局没什么影响；还指出了预期不同患者在价值观和偏好上会存在差异，以及其他背景因素（如资源、可获得性、可行性和对卫生公平的影响）的考虑（见“决策证据”中对这些因素的总结）。

重要的是，考虑到这些结局的证据的低确定性，小组得出结论，证据不能证明瑞德西韦没有益处；但是基于现有的数据，没有证据表明它确实改善了对患者重要的结局。特别是鉴于与瑞德西韦相关的成本和资源影响，但仍遵循使用任何新药时应遵循的做法，小组觉得负责任的做法应是展示疗效证据，而目前可用的数据无法确立疗效。小组指出，至少从被纳入的试验来看，没有证据表明使用瑞德西韦的患者出现严重不良事件的风险增加。需要进一步的药物警戒来证实这一点，因为即使在大型随机对照试验中，严重不良事件通常报告不足，罕见不良事件也可能会漏报。

亚组分析

小组认真考虑了不同疾病严重程度患者的潜在亚组效应，表明危重症患者的死亡率可能上升，非重症和重症患者的死亡率可能下降。在此分析中，危重症被定义为需要有创或无创通气；重症被定义为需要氧气疗法（但不符合危重症标准）；非重症被定义为全部其他情况。需要高流量鼻插管的患者所占比例很小，均被界定为重症（“团结”试验）(15)或危重症（ACTT-1 试验）(119)患者。这项分析的重点关注于各个研究内部的不同疾病严重程度亚组之间的比较，因此“简单-中度”（SIMPLE-MODERATE）试验不能被纳入亚组分析中，因为它只招募了 COVID-19 非重症患者。小组审议了随机效应频数分析和事后贝叶斯分析的结果，其中包括了使用研究作为随机效应进行的元回归分析。

指南制定小组判断认为，根据疾病严重程度评估死亡率差异的亚组分析可信度不足，无法支持制定亚组建议。影响这一决定的重要因素包括试验研究人员没有事先假设亚组效应的方向，之前存在的支持亚组结论的证据很少或没有，以及用于调查相关亚组的分界点相对任意。另外偏倚风险和不精确性等局限因素造成了关于瑞德西韦利弊的证据总体确定性低，这也是做出该判断的一个影响因素。小组强调，尽管有条件建议不要使用瑞德西韦，但他们支持进一步招募患者进行随机对照试验来评价瑞德西韦，特别是为特定患者亚组提供更高确定性的证据。

小组事先请求对包括儿童和老年人在内的其他重要患者亚组进行分析，但没有得到具体针对这些群体的数据。被纳入的随机对照试验均未招募儿童，尽管包括了老年人，但没有单独报告老年人的结局。此外，没有瑞德西韦对儿童的药物动力学或安全性数据。鉴于此，这项建议对儿童的适用性目前尚不确定。

临床问题/PICO

- 对象：** COVID-19 患者（所有疾病严重程度）
- 干预：** 瑞德西韦
- 对照：** 标准治疗

摘要

证据摘要

基于对 4 个随机对照试验的 7333 名参与者的研究(15)(119)(120)(121)，LNMA 提供了对患者重要的结局的相对效果估计值。值得注意的是，被纳入的研究都没有招募 19 岁以下的儿童或青少年（[见表](#)）。建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，瑞德西韦与常规治疗相比对各种疾病严重程度的 COVID-19 患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。请参见第 7 节获取作为绝对效果估计值依据的基线风险估计值来源。

亚组分析

指南制定小组请求按年龄（儿童对比成人对比老年人）、疾病严重程度（COVID-19 非重症对比重症对比危重症）和瑞德西韦治疗持续时间（5 天对比 5 天以上）进行亚组分析。指南制定小组讨论了其他潜在的相关亚组划分，包括从症状出现到开始治疗的时间，以及联合用药（尤其是联合使用皮质类固醇）的情况，但认识到，如果无法获取个体参与者的数据，是不可能做出这些分析的。对于最后这一点，小组认识到，常规治疗因中心、地区而异，并会随时间而发生变化。然而，鉴于所有数据都来自随机对照试验，在随机分配到干预组或常规治疗组的研究患者之间，对这些构成常规治疗的联合干预措施的使用应该是平衡的。

根据小组的请求，网络荟萃分析团队进行了亚组分析，以评估效果上的差异（如有）是否需要制定不同的亚组建议。从被纳入的试验的可用数据来看，仅有可能按疾病严重程度和死亡率结局进行亚组分析。此亚组分析是根据世卫组织的三个疾病严重程度定义，采用随机效应频数分析进行的。还进行了事后贝叶斯分析，其中包括使用研究作为随机效应进行元回归分析。后一种方法的优点是能更准确地解释研究内部的差异，但一次只能比较两个亚组。小组使用预先指定的、含有 ICEMAN 工具的框架来评估亚组研究结果的可信度（84）。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 瑞德西韦	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 28 天	优势比：0.9 （95%置信区间 0.7-1.12） 基于 4 项研究中 7333 名参与者的数据 ¹ （随机对照）	106 每 1000 人	96 每 1000 人	低 由于严重的偏倚风险和严重的不精确性 ²	瑞德西韦可能对死亡率几乎没有或没有影响。
机械通气	优势比：0.89 （95%置信区间 0.76-1.03） 基于 4 项研究中 6549 名参与者的数据 （随机对照）	105 每 1000 人	95 每 1000 人	低 由于严重的偏倚风险和严重的不精确性 ³	瑞德西韦可能对机械通气几乎没有或没有影响。
导致停药的严重不良事件	优势比：1 （95%置信区间 0.37-3.83） 基于 3 项研究中 1894 名参与者的数据 ⁴ （随机对照）	15 每 1000 人	15 每 1000 人	低 由于非常严重的不精确性 ⁵	瑞德西韦可能对导致停药的严重不良事件几乎没有或没有影响。
病毒清除 7 天	优势比：1.06 （95%置信区间 0.06-17.56） 基于 1 项研究中 196 名参与者的数据 （随机对照）	483 每 1000 人	498 每 1000 人	很低 由于非常严重的不精确性 ⁶	瑞德西韦对病毒清除的影响尚不确定。

急性肾损伤	优势比：0.85 (95%置信区间 0.51-1.41) 基于 2 项研究中 1281 名参与者的数据 (随机对照)	56 每 1000 人	48 每 1000 人	低 由于严重的不精确性和严重的间接性 ⁷	瑞德西韦可能对急性肾损伤几乎没有或没有影响。
	差异：每1000人减少8例 (95%置信区间 减少 27 例-增加 21 例)				
谵妄	优势比：1.22 (95%置信区间 0.48-3.11) 基于 1 项研究中 1048 名参与者的数据 (随机对照)	16 每 1000 人	19 每 1000 人	很低 由于非常严重的不精确性和严重的间接性 ⁸	我们不确定瑞德西韦是增加还是减少了谵妄。
	差异：每1000人增加3例 (95%置信区间 减少 8 例-增加 32 例)				
临床改善时间	度量单位：天数 越低越好 基于 3 项研究中 1882 名参与者的数据 (随机对照)	11 天	9 天	低 由于严重的不精确性和严重的间接性 ⁹	瑞德西韦可能对临床改善时间几乎没有或没有影响。
	差异：平均差减少2天 (95%置信区间 减少 4.2 天-增加 0.9 天)				
住院持续时间	度量单位：天数 越低越好 基于 3 项研究中 1882 名参与者的数据 (随机对照)	12.8 天	12.3 天	低 由于严重的不精确性和严重的间接性 ¹⁰	瑞德西韦可能对住院持续时间几乎没有或没有影响。
	差异：平均差减少0.5天 (95%置信区间 减少 3.3 天-增加 2.3 天)				
通气持续时间	度量单位：天数 越低越好 基于 2 项研究中 440 名参与者的数据 (随机对照)	14.7 天	13.4 天	低 由于非常严重的不精确 ¹¹ 。	瑞德西韦可能对通气持续时间几乎没有或没有影响。
	差异：平均差减少1.3天 (95%置信区间 减少 4.1 天-增加 1.5 天)				

1. 系统综述[1]。基线/对照组：主要研究[15]。死亡率和机械通气的基线风险来自世卫组织“团结”试验中的 COVID-19 重症和危重症患者。
2. 偏倚风险：严重。我们将两项试验评为高偏倚风险，因为偏离干预意图的偏倚风险很高或可能很高。不精确性：严重。95%的置信区间跨越了最小重要差异（死亡率降低 2%）；
3. 偏倚风险：严重。不精确性：严重。宽置信区间；
4. 系统综述[1]。基线/对照组：干预组的参考对照组。我们使用了被纳入的研究中的所有随机分配到常规治疗的患者的中位事件率。
5. 不精确性：非常严重。宽置信区间；
6. 不精确性：非常严重。宽置信区间。
7. 间接性：严重。研究使用血清肌酐的变化，而不是对患者重要的急性肾损伤指标；不精确性：严重。宽 95%可信区间；
8. 间接性：严重。关注的结局和报告的结局之间的差异（例如，短期/替代结局，而不是对患者重要的结局）；不精确性：非常严重。
9. 间接性：严重。不精确性：严重。
10. 间接性：严重。不精确性：严重。宽置信区间；
11. 不精确性：非常严重。宽置信区间。

6.10.1 作用机制

瑞德西韦是一种新型的单磷酸腺苷类似物前药，会代谢成抑制病毒 RNA 合成的活性三磷酸形式。瑞德西韦对包括 SARS-CoV-2 在内的多种病毒具有体外和体内抗病毒活性。瑞德西韦在许多国家广泛使用，已有几个指南建议将其用于治疗 COVID-19 重症或危重症患者(122)(123)。

6.11 全身性皮质类固醇（2020 年 9 月 2 日发布）

信息栏

关于皮质类固醇的建议首次于 2020 年 9 月 2 日作为[世卫组织动态指南](#)发布，并于 2020 年 9 月 5 日作为[《英国医学杂志》快速建议](#)发表。此前，“康复”试验的初步报告已经发布，后来又作为同行评议论文发表(14)。在这份第九版指南中，没有对皮质类固醇的建议进行修改。

尽管建议保持不变，但在本动态指南的第六次迭代之前，对 COVID-19 患者使用皮质类固醇的证据摘要进行了更新。死亡率的基线风险估计值现在基于世卫组织“团结”试验（对本指南中的其他药物也是一样）(15)，而不是最初的 ISARIC 队列研究(124)，后者可能高估了当前全球层面的死亡风险。这一更新对确定证据摘要中的死亡率基线风险也很必要，以在此基础上制定对白介素-6 受体阻滞剂的强烈建议，从而补充对 COVID-19 重症或危重症患者的标准治疗（在标准治疗中使用皮质类固醇可将死亡率相对降低 21%）。

针对 COVID-19 重症和危重症患者

强烈建议使用

我们建议使用全身性皮质类固醇治疗。（强烈建议使用）

实用信息

途径：全身性皮质类固醇可以通过口服和静脉注射给药。值得注意的是，虽然地塞米松的生物利用度非常高（即口服和静脉注射后血浆中达到相似的浓度），但危重症患者可能由于肠道功能障碍而无法吸收任何营养素或药物。因此，如果怀疑肠功能障碍，临床医生可以考虑静脉注射全身性皮质类固醇而不是口服。

持续时间：虽然更多的患者是以每天接受 6 毫克地塞米松的形式接受皮质类固醇治疗，最长达 10 天，但七个试验中所评估的用药方案的总持续时间在 5 至 14 天不等，一般在出院时停止治疗（即治疗持续时间可小于方案中规定的持续时间）。

剂量：每日一次的地塞米松制剂也许能增加依从性。6 毫克地塞米松（在糖皮质激素效应上）相当于 150 毫克氢化可的松（即每 8 小时 50 毫克）、40 毫克泼尼松龙或 32 毫克甲基强的松龙（每 6 小时 8 毫克或 12 小时 16 毫克）。

监测：不管患者是否已知患有糖尿病，都应谨慎监测 COVID-19 重症和危重症患者的血糖水平。

时机：小组讨论了从症状开始起治疗的时机。“康复”试验研究人员报告了一个亚组分析，表明在症状出现后 7 天或更长时间后开始治疗可能比症状出现后 7 天内开始治疗更有益。一个前瞻性荟萃分析内的事后亚组分析不支持这一假设。虽然一些小组成员认为，将全身性皮质类固醇的使用推迟到病毒复制被免疫系统遏制之后可能是合理的，但许多成员指出，在实践中，往往无法确定症状最初何时出现，而且表示严重程度的体征往往出现较晚（即说明严重程度和时间之间存在共线性）。小组的结论认为，鉴于这些证据，在治疗 COVID-19 重症或危重症患者时宁可使用皮质类固醇（即使是在症状出现后的 7 天内），而在治疗非重症患者时宁可不使用皮质类固醇（即使是在症状出现 7 天后）。

决策证据

利弊

投票赞成有条件建议使用的小组成员认为，评价全身性皮质类固醇治疗 COVID-19 的试验报告的潜在危害的信息有限。在两次小组会议之间，关于全身性皮质类固醇对败血症、急性呼吸窘迫综合征和社区获得性肺炎的潜在危害的间接证据被添加到结论摘要表中(125)(126)。虽然这些数据的确定性普遍为低，但仍是令人放心的，数据表明皮质类固醇不会增加不良事件的风险，除了可能增加高血糖发病率（中等确定性证据；绝对效果估计值为每 1000 名患者增加 46 例，95%置信区间：增加 23 至 72 例）和高钠血症

（中等确定性证据；每 1000 名患者增加 26 例，95%置信区间：增加 13 至增加 41 例）。小组成员还指出，鉴于全身性皮质类固醇对死亡率的预期效果，大多数患者不会为了避免被认为对大多数患者来说明显不如死亡重要的不良事件而拒绝这种干预措施。

与提议用于治疗 COVID-19 的新制剂不同，临床医生在全身性皮质类固醇方面有着丰富的经验，小组对其整体安全性情况感到放心。此外，小组相信，使用这些指南的临床医生会了解全身性皮质类固醇治疗的其他潜在副作用和禁忌症，这些由于地方性微生物菌群的不同而在不同地域可能有所不同。尽管如此，临床医生在对糖尿病患者或基础性免疫缺陷患者使用皮质类固醇时应谨慎。

最终，小组根据 28 天死亡率在危重症患者中降低 8.7%和重症非危重症患者中降低 6.7%的中等确定性证据做出了建议。在本动态指南的第五次更新中，根据世卫组织“团结”试验更新了死亡率基线风险估计值，“团结”试验被认为是所有面临 COVID-19 大流行的国家的最佳预后来源。这样一来 COVID-19 重症或危重症患者的 28 天死亡率总体降低了 3.3%，证据仍为中等确定性，并被小组认为对患者有明显益处，因此对既定建议没有影响。

偏好和价值观

小组从个体患者的角度来看待价值观和偏好，但考虑到大流行给全球卫生保健系统带来的负担，也高度重视资源分配和公平问题。皮质类固醇对死亡率的益处被认为对患者是至关重要的，预计 COVID-19 重症患者在接受该药治疗的偏好上几乎不存在或根本不存在任何差异。

资源和其他考虑因素

对资源的影响、可行性、公平和人权

在本指南中，小组从个体患者的角度出发，但也高度重视资源的分配。从这个角度上说，关注了广泛提供 COVID-19 治疗所产生的机会成本。总体而言，其他 COVID-19 的候选疗法价格昂贵，往往尚未得到上市许可，很难获得，而且要求先进的医疗基础设施，相比之下，全身性皮质类固醇治疗费用低廉，易于给药，而且在全球范围内容易获得(127)。地塞米松和泼尼松龙是国家基本药物清单中最常见的药物，有 95%的国家将其列入清单。世界卫生组织 1977 年首次将地塞米松列为基本药物，2 年后将泼尼松龙列为基本药物(128)。

因此，全身性皮质类固醇是相对而言为数不多的、有可能减少不公平现象、改善卫生公平的 COVID-19 干预措施之一。这些考虑因素影响了这项建议的强度。

可接受性

鉴于全身性皮质类固醇给药简便、疗程相对较短、治疗 7-10 天的总体安全性好，小组得出结论认为此干预措施的可接受性高。

理由

这项建议是在就支持全身性皮质类固醇的建议强度进行投票后达成的。在投票的 23 名小组成员中，19 名（83%）投票赞成强烈建议，4 名（17%）投票赞成有条件的建议。4 票表达谨慎的原因总结如下，一些对强烈建议投了赞成票的小组成员也认同这些原因。

适用性

投票赞成有条件建议使用的小组成员认为，许多可能有资格参加“康复”试验的患者被主治医生排除在外，没有参加对皮质类固醇的评价，由于没有关于被排除患者特征的详细信息，这些成员认为因此无法给出强烈建议。其他小组成员认为，在实际试验中这样一个被排除在外的患者比例是常态，而不是例外，而且虽然没有收集排除患者原因的详细信息，但拒绝让其参与试验的主要原因可能是担心明确符合使用皮质类固醇指征的患者一旦停止用药会有安全问题（得到“康复”试验首席研究员的个人通信证实）。小组成员指出，对于 7-10 天的皮质类固醇治疗疗程，几乎没有绝对禁忌症，建议的对象是普通患者群体，而且不言而喻，

即使是强烈建议也不应适用于主治医生确定存在禁忌症的患者。

最终，小组得出结论，这项建议适用于 COVID-19 重症和危重症患者，不论其是否住院。基本假设是，这些患者将在医院接受治疗，并接受氧气形式的呼吸支持；采用有创或无创通气（如果有这些选择的话）。按照 GRADE 的指导原则，在做出强烈建议时，小组推断，所有或几乎所有完全知情的 COVID-19 重症患者会选择使用全身性皮质类固醇。不言而喻，即使在强烈建议的情况下，对某些患者来说这种干预措施可能是禁忌。7-10 天疗程的全身性皮质类固醇治疗的绝对禁忌症是罕见的。在考虑潜在的禁忌症时，临床医生必须确定此禁忌症是否足以剥夺患者获得一种潜在的救命疗法。

此建议的适用性对于那些研究试验中代表不足的人群，如儿童、结核病患者和免疫缺陷的人群来说不那么明确。尽管如此，临床医生也会考虑剥夺这些患者潜在的救命疗法所带来的风险。相比之下，小组得出结论，认为此建议绝对应该适用于某些没有被纳入试验的患者，例如由于资源有限而不能住院或接受氧气治疗的 COVID-19 重症和危重症患者。

此建议不适用于以下方式使用皮质类固醇：经皮或吸入给药、大剂量或长期用药、或预防。

临床问题/PICO

对象：COVID-19 重症或危重症患者（更新后的基线死亡风险）

干预：全身性皮质类固醇

对照：标准治疗

摘要

证据摘要

该指南的制定缘于 2020 年 6 月 22 日“康复”试验初步报告的发布，报告现已作为同行评议论文发表(14)。皮质类固醇被列入《世卫组织基本药物标准清单》，在全球范围内以低廉的价格容易获得，并且所有利益相关者群体都对它相当关注。指南制定小组参考了两个荟萃分析，共汇集了八项使用全身性皮质类固醇治疗 COVID-19 的随机试验（7184 名参与者）的数据(1)(129)。小组的讨论还参考了另外两个均已发表的荟萃分析，汇集了在不同但相关的患者群体中全身性皮质类固醇的安全性数据。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，全身性皮质类固醇与常规治疗相比对 COVID-19 重症和危重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。请参见第 7 节获取作为绝对效果估计值依据的基线风险估计值来源。

2020 年 7 月 17 日，小组审议了八个随机对照试验（7184 名患者）的证据，这些试验评价了治疗 COVID-19 时使用全身性皮质类固醇相对于常规治疗的效果。“康复”是 7 个试验中最大的一个，按亚组（重症和非重症）报告了死亡率数据，该试验评价了联合王国 6425 名住院患者（2104 人随机采用地塞米松治疗，4321 人随机采用常规治疗）最多 10 日里每日一次（口服或静脉注射）6 毫克地塞米松的疗效(14)。在随机分配时，16%的患者正在接受有创机械通气或体外膜氧合，60%的只接受氧气（辅以或未辅有无创通气）支持，24%的未接受这两项中的任何一项治疗。

来自其他 7 个较小型试验的数据包括了 63 名非危重症患者和大约 700 名危重症患者（对危重症的定义因试验而异）。对于后者，患者的招募截止到 2020 年 6 月 9 日，其中大约五分之四接受有创机械通气；患者中大约一半随机接受皮质类固醇治疗，另外一半随机接受非皮质类固醇治疗。皮质类固醇疗法包括：甲基强的松龙，每 12 小时 40 毫克，连续 3 天，之后每 12 小时 20 毫克，连续 3 天（GLUCOCOVID 试验）(130)；地塞米松，每日 20 毫克，连续 5 天，之后每日 10 毫克，连续 5 天（两个试验：DEXA-COVID19 和 CoDEX）(131)(132)；氢化可的松，每日 200 毫克，连续 4-7 天，之后每天 100 毫克，连续 2-4 天，再后每天 50 毫克，连续 2-3 天（一项试验，CAPE-COVID）(133)；氢化可的松每日 200 毫克，连续 7 天（一项试验，REMAP-CAP）(16)；甲基强的松龙每 12 小时 40 毫克，连续 5 天（一项试验，类固醇-SARI）(134)。

有七项试验是在单个国家进行的（巴西、中国、丹麦、法国、西班牙），而 REMAP-CAP 是一项国际试验（在 14 个欧洲国家、澳大利亚、加拿大、新西兰、沙特阿拉伯和联合王国进行招募）。除了一项试验在 21 天和另一项试验在 30 天外，所有试验均在随机分组后 28 天报告了死亡率。因为一项试验（GLUCOCOVID，人数=63）的死亡率数据未按亚组报告，小组只审议了该试验中与机械通气结局有关的数据(130)。另有一项试验对疑似 SARS-CoV-2 感染的住院患者进行了随机研究，并于 2020 年 8 月 12 日发布了结果（MetCOVID）[135]，但因为这项试验是在搜索试验登记册之后才登记的，所以被作为补充内容纳入了前瞻性荟萃分析出版物。补充内容显示纳入这个试验后并不会改变结果，只是降低了不一致性。

亚组分析

虽然所有其他试验均只评价了危重症患者使用全身性皮质类固醇的情况，但“康复”试验招募的是 COVID-19 住院患者。小组审议了“康复”试验的一个亚组分析结果，结果表明全身性皮质类固醇的相对效果随着随机分组时患者接受的呼吸支持水平的不同而变化。根据同行评审过的可信亚组效应标准(84)，小组认为亚组效应的可信度足以支持对治疗 COVID-19 重症和非重症患者分别制定建议。

然而，小组认识到，在大流行期间，获得卫生保健服务的机会可能随着时间的推移以及在不同国家之间存在很大差异，因此决定不根据获得卫生干预措施（即住院和呼吸支持）的机会来界定建议所涉及的患者人群。因此，小组将“康复”试验中的效果差异归因于疾病严重程度。

但是小组也承认，对于疾病严重程度和呼吸支持干预措施的使用存在不同的定义。2020 年 5 月 27 日发布的《世卫组织 2019 冠状病毒病临床指导文件》（第 3 版）根据临床指标界定了 COVID-19 的严重程度，但将血氧饱和度阈值从 94%修改为 90%，以便与之前的世界卫生组织指导文件保持一致(6)。世卫组织制定的严重程度标准请参见第 5 节，在实践中应用建议时请参见信息图了解疾病严重程度的三个分组。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 类固醇	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 28 天	相对危险度：0.79 （95%置信区间 0.7-0.9） 基于 7 项研究中 1703 名 参与者的数据 ¹ 随访 28 天	160 每 1000 人 差异：每 1000 人减少 34 例 （95%置信区间 减少 48 例-减少 16 例）	126 每 1000 人	中等 由于严重的 偏倚风险 ²	全身性皮质类固醇 很可能会降低 COVID-19 危重症 患者的 28 天 死亡率。
有创机械通气 需要 28 天	相对危险度：0.74 （95%置信区间 0.59-0.93） 基于 2 项研究中 5481 名 参与者的数据 随访 28 天	116 每 1000 人 差异：每 1000 人减少 30 例 （95%置信区间 减少 48 例-减少 8 例）	86 每 1000 人	中等 由于严重的 偏倚风险 ³	全身性皮质类固醇 很可能会降低机械 通气需要。
胃肠道出血	相对危险度：1.06 （95%置信区间 0.85-1.33） 基于 30 项研究中 5403 名参与者的数据	48 每 1000 人 差异：每1000人增加3例 （95%置信区间 减少 7 例-增加 16 例）	51 每 1000 人	低 由于严重的间接性， 由于严重的 不精确性 ⁴	全身性皮质类固醇 可能不会增加胃肠道 出血的风险。
超级感染	相对危险度：1.01 （95%置信区间 0.9-1.13） 基于 32 项研究中 6027 名参与者的数据	186 每 1000 人 差异：每1000人增加2例 （95%置信区间 减少 19 例-增加 24 例）	188 每 1000 人	低 由于严重的间接性和 严重的不精确性 ⁵	全身性皮质类固醇 可能不会增加超级 感染的风险。
高血糖	相对危险度：1.16 （95%置信区间 1.08-1.25） 基于 24 项研究中 8938 名参与者的数据	286 每 1000 人 差异：每1000人增加46例 （95%置信区间 增加 23-增加 72 例）	332 每 1000 人	中等 由于严重的间接性 ⁶	全身性皮质类固醇 很可能会增加 高血糖的风险。
高钠血症	相对危险度：1.64 （95%置信区间 1.32-2.03） 基于 6 项研究中 5015 名 参与者的数据	40 每 1000 人 差异：每 1000 人增加 26 例 （95%置信区间 增加 13-增加 41 例）	66 每1000人	中等 由于严重的间接性 ⁷	全身性皮质类固醇 很可能会增加高钠 血症的风险。
神经肌肉无力	相对危险度：1.09 （95%置信区间 0.86-1.39） 基于 8 项研究中 6358 名 参与者的数据	69 每 1000 人 差异：每1000人增加6例 （95%置信区间 减少 10 例-增加 27 例）	75 每 1000 人	低 由于严重的间接性和 严重的不精确性 ⁸	全身性皮质类固醇 可能不会增加神经 肌肉无力的风险。
神经精神病学 效应	相对危险度：0.81 （95%置信区间 0.41-1.63） 基于 7 项研究中 1813 名 参与者的数据	35 每 1000 人 差异：每1000人减少7例 （95%置信区间 减少 21 例-增加 22 例）	28 每 1000 人	低 由于严重的间接性和 严重的不精确性 ⁹	全身性皮质类固醇 可能不会增加神经 精神病学效应的 风险。
住院持续时间	度量单位：天数 越低越好 基于 1 项研究中 6425 名 参与者的数据	13 天	12 天	低 由于严重的偏倚风险 和严重的不精确性 ¹⁰	全身性皮质类固醇 可能会带来住院持续 时间的重要缩短。

1. 系统综述[1]。**基线/对照组**：主要研究[17]。2021 年 5 月更新的死亡率基线风险估计值：现在来自世卫组织“团结”试验（被认为是最佳来源），重症和危重患者 28 天死亡率为 14.6%。这一估计值对“团结”试验中 50%接受皮质类固醇作为标准治疗的情况做出了调整。
2. **偏倚风险：严重**。缺乏盲法。
3. **偏倚风险：严重**。缺乏盲法。

- 4. 间接性：严重。不精确性：严重。
- 5. 间接性：严重。不精确性：严重。
- 6. 间接性：严重。
- 7. 间接性：严重。
- 8. 间接性：严重。不精确性：严重。
- 9. 间接性：严重。不精确性：严重。
- 10. 偏倚风险：严重。缺乏盲法。不精确性：严重。置信区间不包括益处。

针对 COVID-19 非重症感染患者

有条件建议不使用

我们建议不使用皮质类固醇。（有条件建议不使用）

实用信息

有条件建议不给 COVID-19 非重症患者使用皮质类固醇，但如考虑采用此疗法时适用以下实用信息：

途径：全身性皮质类固醇可以口服和静脉注射。值得注意的是，虽然地塞米松的生物利用度很高（即口服和静脉注射后血浆中达到相似的浓度），但危重症患者可能由于肠道功能障碍而无法吸收任何营养素或药物。因此，如果怀疑肠功能障碍，临床医生可以考虑静脉注射全身性皮质类固醇而不是口服。

持续时间：虽然更多的患者每天接受 6 毫克地塞米松形式的皮质类固醇，最长可达 10 天，但七个试验中所评估的方案总持续时间在 5 至 14 天不等，一般在出院时即停止治疗（即治疗持续时间可小于方案规定的持续时间）。

剂量：每日使用一次地塞米松制剂也许能增加依从性。6 毫克地塞米松（在糖皮质激素效应上）相当于 150 毫克氢化可的松（如每 8 小时 50 毫克）、40 毫克泼尼松或 32 毫克甲基强的松龙（如每 6 小时 8 毫克或每 12 小时 16 毫克）。不管患者是否已知患有糖尿病，都应谨慎监测 COVID-19 重症和危重症患者的血糖水平。

时机：小组讨论了从症状开始起治疗的时机。“康复”试验研究人员报告了一个亚组分析，表明在症状出现后 7 天或更长时间内开始治疗可能比症状出现后 7 天内开始治疗更有益。一个前瞻性荟萃分析内的事后亚组分析不支持这一假设。虽然一些小组成员认为，将全身性皮质类固醇的使用推迟到病毒复制被免疫系统遏制之后可能是合理的，但许多成员指出，在实践中，往往无法确定症状最初何时出现，而且表示严重程度的体征往往出现较晚（即说明严重程度和时间之间存在共线性）。小组的结论认为，鉴于这些证据，在治疗 COVID-19 重症或危重症患者时宁可使用皮质类固醇（即使是在症状出现后的 7 天内），而在治疗非重症患者时宁可不使用皮质类固醇（即使是在症状出现 7 天后）。

应考虑到使用皮质类固醇后病情可能恶化的其他地方性感染。例如，对于与皮质类固醇治疗相关的粪类圆线虫高度感染，如果使用类固醇，在流行地区可以考虑诊断或经验性治疗。

决策证据

利弊

小组基于低确定性证据制定了建议，这些证据表明，在 COVID-19 非重症病患者中，28 天的死亡率可能会增加 3.9%。由于严重的不精确性（即证据不能排除死亡率降低的可能性）和缺乏盲法而造成的偏倚风险，降低了这一特定亚组的证据确定性。在有条件提出建议不要不加区别地使用全身性皮质类固醇时，小组推断大多数完全知情的非重症患者不希望使用全身性皮质类固醇，但许多人可能想要通过与主治医生共同决策来考虑使用此干预措施(136)(6)。

注：世卫组织建议在没有孕产妇感染的临床证据，并且有足够的分娩和新生儿护理的情况下，在妊娠 24 至 34 周期间，对有早产风险的孕妇进行产前皮质类固醇治疗。然而，在妇女患有 COVID-19 轻症或中度感染的情况下，产前皮质类固醇的临床益处可能大于对母亲潜在危害的风险。在这种情况下，应与孕妇讨论对孕妇和早产儿的利弊权衡问题，以确保做出明智的决定，评估结果可能因孕妇的临床状况、她和家人的愿望以及可获得的卫生保健资源而异。

证据确定性

见“利弊”部分。

偏好和价值观

提出弱建议或有条件的建议是由于不同患者的价值观和偏好可能会有差异。小组判断，大多数非重症患者会不愿使用全身性皮质类固醇。然而，许多人可能会在与他们的主治医生做出共同决策后愿意使用。

资源和其他考虑因素

对资源的影响、可行性、公平和人权

小组还认为，为了确保 COVID-19 重症和危重症患者能够获得全身性皮质类固醇治疗，避免对那些在目前的证据下似乎无法从这种干预措施中获得任何益处的患者采取此干预手段是合理的。

理由

这项建议获得一致同意。

适用性

这项建议适用于非重症患者，不论其是否住院。小组指出，COVID-19 非重症患者通常不需要急性住院治疗或呼吸支持，但在某些地区，这些患者可能只是出于隔离目的而住院，在这种情况下，不应对他们进行全身性皮质类固醇治疗。小组的结论是，对于因其他原因已经使用全身性皮质类固醇治疗的 COVID-19 非重症患者（例如，慢性阻塞性肺病患者或其他慢性自身免疫性疾病患者不需要中断全身性口服皮质类固醇疗程），不应停止使用全身性皮质类固醇治疗。如果 COVID-19 非重症患者的临床情况恶化（即呼吸频率增加，呼吸窘迫或低氧血症的体征），他们应该接受全身性皮质类固醇治疗（见针对 COVID-19 重症和危重症患者的建议）。

临床问题/PICO

- 对象：**COVID-19 非重症患者
- 干预：**全身性皮质类固醇
- 对照：**标准治疗

摘要

证据摘要

请参见上文（针对 COVID-19 重症和危重症患者的建议）中的证据摘要以了解更多关于八个随机对照试验的信息，这些随机对照试验汇集在两个系统综述和荟萃分析中。该证据摘要还提供了作为安全性结局和亚组分析结果依据的额外的系统综述信息，由此小组为 COVID-19 非重症患者和为重症危重症患者分别制定建议。

建议分级的评估、制定和评价（GRADE）的结论摘要表显示了对于人们关注的结局，全身性皮质类固醇与常规治疗相比对 COVID-19 非重症患者的相对效果和绝对效果，并给出了证据确定性评级。

结局 时限	研究结果和衡量标准	对照组 标准治疗	干预组 类固醇	证据的确定性 （证据质量）	简明语言摘要
死亡率 28 天	相对危险度：1.22 （95%置信区间 0.93-1.61） 基于 1 项研究中 1535 名 参与者的数据 ¹ 随访 28 天	23 每 1000 人 差异： 每1000人增加5例 （95%置信区间 减少 2 例-增加 14 例）	28 每 1000 人	低 由于严重的偏倚风险和严重的不精确性 ²	全身性皮质类固醇可能会增加 COVID-19 非重症患者的 28 天死亡率。
有创机械通气 需要 28 天	相对危险度：0.74 （95%置信区间 0.59-0.93） 基于 2 项研究中 5481 名 参与者的数据 随访 28 天	116 每 1000 人 差异： 每 1000 人减少 30 例 （95%置信区间 减少 48-减少 8 例）	86 每 1000 人	中等 由于严重的 偏倚风险 ³	全身性皮质类固醇很可能会降低机械通气需求。
胃肠道出血	相对危险度：1.06 （95%置信区间 0.85-1.33） 基于 30 项研究中 5403 名参与者的数据 ⁴	48 每 1000 人 差异： 每1000人增加3例 （95%置信区间 减少 7 例-增加 16 例）	51 每 1000 人	低 由于严重的间接性和严重的不精确性 ⁵	全身性皮质类固醇可能不会增加消化道出血的风险。
超级感染	相对危险度：1.01 （95%置信区间 0.9-1.13） 基于 32 项研究中 6027 名参与者的数据	186 每 1000 人 差异： 每1000人增加2例 （95%置信区间 减少 19 例-增加 24 例）	188 每 1000 人	低 由于严重的间接性， 由于严重的不精确性 ⁶	全身性皮质类固醇可能不会增加超级感染的风险。
高血糖	相对危险度：1.16 （95%置信区间 1.08-1.25） 基于 24 项研究中 8938 名患者的数据	286 每 1000 人 差异： 每1000人增加46例 （95%置信区间 增加 23-增加 72 例）	332 每 1000 人	中等 由于严重的间接性 ⁷	全身性皮质类固醇很可能会增加高血糖的风险。
高钠血症	相对危险度：1.64 （95%置信区间 1.32-2.03） 基于 6 项研究中 5015 名 参与者的数据	40 每 1000 人 差异： 每1000人增加26人 （95%置信区间 增加 13-增加 41 例）	66 每 1000 人	中等 由于严重的间接性 ⁸	全身性皮质类固醇很可能会增加高钠血症的风险。
神经肌肉无力	相对危险度：1.09 （95%置信区间 0.86-1.39） 基于 8 项研究中 6358 名 参与者的数据	69 每 1000 人 差异： 每1000人增加6例 （95%置信区间 减少 10 例-增加 27 例）	75 每 1000 人	低 由于严重的间接性和严重的不精确性 ⁹	全身性皮质类固醇可能不会增加神经肌肉无力的风险。
神经精神病学 效应	相对危险度：0.81 （95%置信区间 0.41-1.63） 基于 7 项研究中 1813 名 参与者的数据	35 每 1000 人 差异： 每1000人减少7例 （95%置信区间 减少 21 例-增加 22 例）	28 每 1000 人	低 由于严重的间接性和严重的不精确性 ¹⁰	全身性皮质类固醇可能不会增加神经精神病学效应的风险。
住院持续时间	度量单位：天数 越低越好 基于 1 项研究中 6425 名 参与者的数据 （随机对照）	13 天	12 天	低 由于严重的偏倚风险和严重的不精确性 ¹¹	全身性皮质类固醇可能会带来住院持续时间的显著缩短。

1. 系统综述[1]。**线/对照组：**主要研究[17]。死亡和机械通气的基线风险来自世卫组织“团结”的对照组。
2. **偏倚风险：严重。**缺乏盲法。**不精确性：严重。**
3. **偏倚风险：严重。**缺乏盲法。
4. 系统综述。**基线/对照组：**干预组的参考对照组。**支持性参考文献：** [3]。
5. **间接性：严重。不精确性：严重。**
6. **间接性：严重。不精确性：严重。**

7. 间接性：严重。
8. 间接性：严重。
9. 间接性：严重。不精确性：严重。
10. 间接性：严重。不精确性：严重。
11. 偏倚风险：严重。缺乏盲法。不精确性：严重。置信区间不包括益处。

7. 方法：本指南是如何编制的

本世卫组织动态指南根据可信赖的指南制定标准和方法制定，利用创新流程实现建议的高效率动态更新。这些方法符合 [《世卫组织指南制定手册》](#) 和准则审查委员会预先批准的方案（规划提案）(136)。

相关指南

世卫组织关于 COVID-19 治疗的这份动态指南与更广泛、更全面的 [《COVID-19 临床管理：动态指导文件》](#) 相关，后者的内容范围更广，并定期更新(6)。世卫组织的 [《疗法与 2019 冠状病毒病（COVID-19）：动态指南》](#) 的前八个版本涉及皮质类固醇、瑞德西韦、羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦、伊维菌素、白介素-6 受体阻滞剂、卡西瑞单抗-伊德维单抗（中和单克隆抗体）、恢复期血浆、JAK 抑制剂以及索托维单抗，可通过世卫组织网站查阅(4)。

关于使用药物预防（而不是治疗）COVID-19 的指南包含在一份单独的文件 [《世卫组织动态指南：预防 2019 冠状病毒病的药物》](#) 中，可通过 [世卫组织网站](#) 和 [《英国医学杂志》](#) 查阅(8)。

及时性

这是一份动态指导文件；一旦新的证据出现需要对建议进行修改，就会对指南进行动态更新并在全球传播(137)。目标是从试验数据的公开发表触发指南制定过程到世卫组织指南发布时保持在六周的时间范围内，同时要遵守可信赖的指南制定标准（世卫组织指南制定手册）(136)(138)。

逐步开展的方法

下面是为高效率和及时制定并传播动态的、值得信赖的指导文件所采用的方法，其中涉及同步进行的流程。

第 1 步：证据监测和绘图以及触发证据合成

在进行动态的系统综述和网络荟萃分析的背景下，请经验丰富的信息专家，对所有新出现的随机对照试验持续进行全面的日常监测，这些专家审查针对 COVID-19 干预措施的新的随机对照试验的所有相关信息源。采用尚未经过同行审查的预印本数据以推动突发公共卫生事件时的快速数据共享，可加速 COVID-19 治疗干预措施的评估和临床应用。指南会定期更新，以评估在此期间经过了同行评议的数据和新数据。一旦发现了需要改变实践的证据，或国际关注度增加，世卫组织疗法指导委员会将启动指南制定流程。制定或更新特定建议的触发因素基于以下因素（三者中的任何一个都可以启动建议制定）：

- 有可能改变实践；
- 关于疗法的随机对照试验数据充分，能为高质量的证据合成动态系统综述提供依据；
- 对全球受众有意义。

第 2 步：召集指南制定小组

世卫组织选择指南制定小组的成员时确保具备了全球地域代表性、性别平衡以及合适的技术专长和临床专长，并包括了患者代表。对于每种干预措施，技术部门收集并管理利益申报，没有发现指南制定小组成员有利益冲突。除了分发利益申报表之外，在会议期间，世卫组织秘书处也介绍了利益申报程序，并给了指南制定小组成员一个机会来申报任何未以书面形式提交的利益申报。没有任何利益冲突被口头申报。网络搜索也没有发现任何可能被视为在建议制定过程中会影响个人客观性和独立性的利益。

预先选好的专家指南制定小组（见第 10 节）于 2021 年 12 月 16 日和 22 日召开会议讨论莫努匹拉韦。会议审议了建议分级的评估、制定和评价方法（GRADE）的基本内容，包括拟定关于对象、干预、对照、结局（PICO）的问题和建立相关亚组，以及将对患者重要的结局进行了优先排序（见下文第 4 步）。指南制定小组随后审查了各项分析，包括在结论摘要表中提出的预先指定的亚组分析，并审议了针对该干预措施的个体患者的观点和可行性问题，并制定了建议。指南指定小组也审查了作用机制和安全方面的非临床证据。

第3步：证据合成

应世卫组织疗法指导委员会的请求，动态系统综述/网络荟萃分析团队进行了独立的系统性评议，以了解此干预措施的利弊⁽¹⁾。系统性评议团队由系统性评议专家、临床专家、临床流行病学家和生物统计学家构成。团队成员拥有 GRADE 方法学的专知，并尤其擅长评定网络荟萃分析中的证据的确定性等级。网络荟萃分析团队讨论了指南制定小组首次会议的审议情况，特别侧重于指南制定小组优先考虑的结局和亚组。方法团队使用 ICEMAN 工具对亚组的可信度进行了评定⁽⁸⁴⁾。

第4步：最终建议

GRADE 方法为确立证据的确定性和生成建议的方向和强度提供了框架⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴⁰⁾。如指南制定小组未能达成共识，将采用一些基于事先确定的投票规则的程序。实际的情况是无需进行投票。在制定透明和值得信赖的建议时依赖以下关键要素：

- 结构性的证据摘要（如 GRADE 结论摘要表）所呈现的所有对患者重要的结局的绝对利弊⁽¹⁴¹⁾；
- 证据的质量/确定性⁽¹³⁹⁾⁽¹⁴²⁾；
- 患者的价值观和偏好⁽¹⁴³⁾；
- 资源和其他考虑因素（包括可行性、适用性、公平的考量）⁽¹⁴³⁾；
- 每个结局的效果估计值和置信区间，以及相关证据的确定性等级（如结论摘要表所示）。如果此类数据不可得，指南制定小组则审查叙述性摘要⁽¹⁴¹⁾；
- 根据 GRADE 的定义，建议分为有条件建议或强烈建议。如果指南制定小组成员对证据评估或建议的强度无法达成共识，世卫组织将按照既定规则投票决定⁽¹⁴⁰⁾⁽¹⁴³⁾。

如果可能，我们依靠研究证据就这些关键因素展开讨论。如果没有研究证据，则根据专家意见对这些因素进行讨论，并辅以下文概述的对指南制定小组成员的意见调查。

利弊

指南制定小组成员从患者的角度对 COVID-19 非重症患者的结局以及 COVID-19 重症和危重症患者的结局进行了优先排序（评分从 9 分[非常重要]到 1 分[不重要]不等）（见下文表 1 和表 2）。指南制定小组的问题采用了 PICO 格式（见各项建议中的证据概况）。进行优先排序时采用的方法是先进行一项意见调查（最近一次是在 2021 年 5 月），之后由指南制定小组讨论决定。这些优先结局被用来更新 LNMA⁽²⁾。

结局的选择和结局重要性的排序

指南制定小组成员从非重症患者（表 1）以及重症和危重症患者（表 2）的角度对结局进行了优先排序。

表 1. 指南制定小组从非重症患者的角度对结局进行评分

结局	均值	标准差	区间
住院	8.5	0.7	7-9
死亡	8.1	1.9	3-9
生活质量	7.5	1.3	5-9
严重不良反应（如导致停药的不良事件）	7.4	1.8	3-9
症状解除时间	7.3	1.7	4-9
住院持续时间	6.6	0.9	5-8
氧气支持持续时间	6.6	1.2	5-9
有创机械通气的需要	5.9	2.3	1-8
非 SARS-CoV-2 的新感染	5.6	2.1	3-9
病毒清除时间	5.5	2.4	1-9
有创机械通气持续时间	5.4	2.1	1-8

SD：标准差。

注：7-9——非常重要；4-6——重要；1-3——重要性有限。

表 2. 指南制定小组从重症和危重症患者的角度对结局进行评分

结局	均值	标准差	区间
死亡	9.0	0	9
有创机械通气的需要	8.2	0.9	6-9
有创机械通气持续时间	7.6	0.9	6-9
生活质量	6.9	1.3	5-9
住院持续时间	6.7	1.2	4-9
严重不良反应（如导致停药的不良事件）	6.7	1.8	3-9
症状解除时间	6.5	1.6	4-9
非 SARS-CoV-2 的新感染	6.4	1.8	3-9
氧气支持持续时间	6.3	1.3	4-9
病毒清除时间	4.7	2.3	1-9

SD：标准差。

注：7-9——非常重要；4-6——重要；1-3——重要性有限。

药物治疗的绝对效果推导

对于非重症患者，我们使用了 *LNMA(1)(2)* 确定的证据所纳入的随机对照试验里对照组的中位数。

对于重症和危重症患者，指南制定小组认定世卫组织“团结”试验的对照组为死亡率和机械通气基线风险估计值最相关的证据来源，该试验遍布多个国家和地域。全身性皮质类固醇现在代表了 COVID-19 重症和危重症患者的标准治疗（见世卫组织 2020 年 9 月发布的强烈建议）。因此，JAK 抑制剂、恢复期血浆和白介素-6 受体阻滞剂证据摘要中的基线风险评估值根据皮质类固醇对死亡率和机械通气结局的治疗效果进行了调整。死亡率采用的基线风险估计值为 13%（130/1000）。对于其他结局，我们使用了形成证据时所纳入的随机对照试验里的对照组的中位数。

对每项建议都提出了关于基线风险的具体考虑。

指南制定小组认识到基线风险以及据此计算的绝对效果可能在不同地域有很大差异，并可能随时间推移有很大改变。因此，本指南的使用者可能更愿意使用本地事件率来估算绝对效果。

价值观和偏好

我们没有足够的信息向指南制定小组提供关于患者经历以及做出 COVID-19 药物治疗的治疗决策时的价值观和偏好的循证描述。因此，指南制定小组自行判断，在仔细权衡治疗的利弊和负担后完全知情的患者会看重什么。对价值观和偏好的判断主要来自于指南制定小组里的 COVID-19 康复患者的经历。

指南制定小组一致认为以下价值观和偏好是完全知情的患者的典型特征：

- 大多数患者不愿意使用对他们来说重要的结局上效果的证据高度不确定的药物，特别是当证据表明治疗效果小甚至没有并且有可能造成重大危害时。
- 如果是利大于弊，且利弊的不确定性较小的情况，更多的患者会倾向于选择这种干预措施。

除了个体患者的角度，指南制定小组也考虑了群体的角度，其中可行性、可接受性、公平和成本是重要的考虑因素。

对每项建议都提出了关于价值观和偏好以及相关的可行性和资源方面的具体考虑。

第 5 步：外部和内部审查

一个外部审阅小组对指南的最终稿进行了审校，以检查是否存在事实错误，并就语言的清晰度、背景问题和对实施的影响发表评论。技术部门收集并管理外部审阅人员的利益申报，没有发现外部审阅人员有利益冲突。但是，对于某些疗法，可能会根据世卫组织手册（第 70 页）请制药公司的技术代表从行业角度对新药进行评论，因为这些个人或组织对指南草案的评论可能有助于预期和处理争议、发现事实错误并推动所有利益攸关方的参与。审议他们对背景问题的评论时也考虑到了他们的利益。可以很容易知晓这些人的利益冲突，因为致谢部分会说明他们的隶属关系。

本世卫组织指南随后经过了世卫组织准则审查委员会（GRC）和出版物审查委员会的审查和批准。

8. 如何获取和使用本指南

这是世卫组织的一个动态指南。其所包含的建议将会更新，也会添加治疗 COVID-19 的其他药物的新建议。

如何获取本指南：

- [世卫组织网站上的 PDF 格式\(4\)](#)：此为 MAGICapp 中内容的完整版，供网络接入不稳定的人员阅读。也可以直接从 MAGICapp 中下载(见右上方的齿轮图标)。
- [MAGICapp 上的在线多层格式](#)：这是指南的最完整版，详细内容见下文。
- [《英国医学杂志》快速建议\(5\)](#)：设计时主要考虑到临床使用者，并包括一个总结了指南中所有治疗方法的交互式信息图。
- [世卫组织学院应用程序](#)：供卫生工作者和公众使用的移动应用程序，带有完整的案例管理部分，可在 Apple Store 和 Google Play 上下载，其中包括一个含有指导文件、培训和工具（包括 COVID-19 疗法的最新培训模块）的完整的病例管理章节。包括世卫组织关于 COVID-19 的治疗指南和其他指南以及培训材料，供线下使用。
- 世卫组织 [COVID-19 临床护理路径](#)是一种新工具，它以简明易懂的方式总结了这些建议以供卫生工作者使用。它将本指南与世卫组织[关于 SARS-CoV-2 诊断检测指南](#)和 [SARS-CoV-2 感染诊断中的抗原检测指南](#)联系起来，以利实施。

如何浏览本指南

指南在 MAGICapp 中编写、传播和更新，其格式和结构具有用户友好性并易于浏览(138)，可容纳证据和建议的动态更新，在重点突出新内容的同时，酌情将现有建议保留在指南中。

在线格式和附加工具（如信息图）的目的是为了让用户在繁忙的临床实践中更容易浏览和使用指南。在线多层格式的设计旨在使最终用户能够首先找到建议，然后再深入寻找支持性证据和其他与在实践中应用建议相关的信息，包括共同决策工具([临床接触决策辅助工具](#))(138)。

图 4 显示了在线多层格式的设计如何使得最终用户首先查找到建议，然后深入查找与在实践中应用建议相关的支持性信息。最终用户还需要理解什么是强烈建议和弱建议/有条件建议(显示在各项建议的正下方)以及证据的确定性（研究得出的效果估计值在多大程度上代表了治疗的真实效果）。

对于每项建议，均可通过以下选项卡获得额外信息的：

- **研究证据**：读者可以在此找到作为建议基础的研究证据的详细信息，如 GRADE 结论摘要表和叙述性证据摘要（如图 4 所示）。
- **决策证据**：总结了绝对利弊和其他因素，如患者的价值观和偏好、与提供治疗相关的实践问题以及有关资源、适用性、可行性、公平和人权的考虑。对于那些需要根据国家或地方情况调整指南的人员而言，后面这些因素尤其重要。
- **理由**：解释了指南制定小组在制定建议时如何审议和整合决策证据的各个要素，主要集中于有争议和难度大的问题。
- **实用信息**：如药物的剂量、持续用药时间和给药，或者在实践中如何通过检测识别患者。
- **决策辅助工具**：临床接触中的共同决策工具(19)。

图 4. 单击获取研究证据的示例，叙述性证据摘要为 GRADE 结论摘要表补充了更多详细信息。

有条件建议

新增

对大多数人而言利大于弊，但并非对所有人都如此。大多数患者可能会想要这个选项。了解更多信息

我们建议在患者呈血清阴性状态的条件下，使用卡西瑞单抗和伊德维单抗

• 鉴于仅在血清阴性患者中观察到卡西瑞单抗和伊德维单抗的益处，临床医生需要通过卫生服务点可用的可信检测来识别这些患者，才能够适当应用本建议。

研究证据(2)

决策证据

理由

实践信息

决策辅助工具

反馈

帮助

显示选定内容

显示章节

显示全

摘要

×

使用REGN-COV2对比不使用REGN-COV2
COVID-19重症和危重症患者，血清阴性

4个结局 图形视图 摘要

证据摘要

动态网络荟萃分析的信息来源于一项针对重症和危重症患者的大型试验（“康复”），该试验招募了9785名患者，其中大多数接受了皮质类固醇治疗（参考文献）。该试验已经登记并发布了预印本，可申请提供试验特性表。

在COVID-19重症和危重症患者的总体人群中，不考虑血清学状态，仍不确定卡西瑞单抗和伊德维单抗是否对死亡率产生重要影响（优势比0.94，95%置信区间0.86-1.03；绝对效果估计值每1000名患者减少8例，95%置信区间减少18例至增加8例，低确定性证据）。由于不精确性，并且卡西瑞单抗和伊德维单抗很可能对全组中的血清阴性和血清阳性患者具有非常不同的效果（见下文），所以证据确定性被评定为低。只有非常低

供卫生工作者使用的其他学习模块和实施工具：

- 世卫组织 [COVID-19 基本用品预测工具（COVID-ESFT）](#) 帮助政府、合作伙伴和其他利益攸关方预测个人防护装备、诊断检测设备、医用耗材、用于病例管理的生物医疗设备以及用于 COVID-19 的支持性护理和治疗的基本药物的必要数量。
- 世卫组织 [严重急性呼吸道感染临床护理工具包：COVID-19 改编版](#) 为在急症医院工作的临床医生提供算法和实用工具，以管理急性呼吸道感染（包括重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、败血症和败血性休克）的成人和儿童患者。其中包括关于筛查、检测、监测和治疗的信息。
- 世卫组织 [Openwho.org 临床管理课程系列](#) 提供了关于 COVID-19 的完整系列课程，涵盖了从筛查和分诊到康复、检测和治疗及姑息治疗的全面患者护理途径。

世卫组织的这一动态指南也用于指导[世卫组织药品资格预审](#)的活动。

9. 不确定性、新出现的证据和未来研究

指南关于 COVID-19 疗法的建议显示了所有对患者重要的结局上的治疗效果的剩余不确定性。此外，还需要更好的证据了解 COVID-19 患者的预后、价值观和偏好。

在这里，我们概述了指南制定小组发现的关于莫努匹拉韦的关键不确定性，用以补充之前动态指南版本中提出初始建议时所确定的 JAK 抑制剂、索托维单抗、恢复期血浆、卡西瑞单抗-伊德维单抗、伊维菌素、皮质类固醇、瑞德西韦、羟氯喹、洛匹那韦/利托那韦以及白介素-6 受体阻滞剂等不确定性内容。这些不确定性可能有助于指导今后的研究，即生成更高确定性和更相关的证据为政策和实践提供依据。我们还概述了在 COVID-19 快速变化的试验环境中新出现的证据。

目前的不确定性和今后的研究机会

莫努匹拉韦

- 需要临床数据来调查安全性和适用性问题(包括在儿童、哺乳期妇女或孕妇以及男性中；以及对诱发突变和致癌风险的长期影响)；
- 准确的临床预测指导确定 COVID-19 非重症患者的住院风险，以便最好地识别可从该干预措施中受益最大的患者；
- 为个人和群体层面的关切提供数据参考，如耐药性的出现以及对新变异株的疗效；
- 在非重症群体中，莫努匹拉韦与其他治疗方案(如单克隆抗体或其他抗病毒药物)的比较疗效，包括联合疗法；
- 内源性细胞内相对核苷酸比率：细胞系和动物模型评估莫努匹拉韦的遗传毒性；
- 在动物模型和 SARS- CoV-2 感染患者中，在体外 NHC 和莫努匹拉韦的选择压力下产生突变的容易程度；
- 在体外、体内或人体中是否因选择压力发生突变；
- 对 NHC 抗病毒活性降低；
- 出现在刺突蛋白中和/或它们是否导致复制潜力/传播的增加。

JAK抑制剂

- 联合使用巴瑞替尼和白介素-6 受体阻滞剂而非单独用药对患者的增量获益；
- 托法替尼和鲁索替尼对比巴瑞替尼的相对益处；
- 针对儿童、孕妇和哺乳期妇女的安全性和疗效。

索托维单抗

- 准确的临床预测指南以确立 Covid-19 非重症患者的个体住院风险，从而最好地识别哪些患者将从该干预措施中受益最大；
- 对COVID-19重症和危重症的血清阴性患者、感染新出现变异株的患者以及儿童和孕妇的疗效和安全性。

恢复期血浆

- 对重症和危重症的效果（在大多数对患者重要的结局上，证据的确定性为低至中等）；
- COVID-19 幸存者的长期死亡率 and 功能结局；
- 对儿童、孕妇和哺乳期妇女的安全性和疗效；
- 高滴度恢复期血浆在死亡率及其他对患者重要的结局方面的效果；
- 对血清抗体检测阴性患者的效果。

卡西瑞单抗和伊德维单抗

- 准确的临床预测指南以确立 COVID-19 非重症患者的个体住院风险，从而最好地识别哪些患者将从该干预措施中获益最大；
- COVID-19 非重症和重症/危重症患者的剂量和给药途径；
- 对儿童和孕妇的安全性和有效性。

白介素-6受体阻滞剂

- COVID-19 幸存者的长期死亡率和功能结局；
- 医院感染方面的安全性数据；
- 儿童、怀孕患者和免疫功能已经受损的患者的数据；
- COVID-19 非重症患者；
- 免疫力和后续感染的风险，这可能会影响 28 天后的死亡风险；
- 按白介素-6 受体阻滞剂的不同剂量和最佳开始用药时间分列的结局。

伊维菌素

考虑到最重要的相关结局的估计值的不确定性很低，指南制定小组认为，必须对该药进行进一步的高质量临床试验才能建议临床治疗使用。这包括对住院和门诊患者、对不同疾病严重程度的患者以及使用不同伊维菌素剂量方案的患者做进一步的随机对照试验。这些研究的重点应放在对患者重要的结局上，如死亡率、生活质量、是否需要住院、有创机械通气需要以及临床或症状改善时间。此外，更好地描述伊维菌素对 COVID-19 患者的潜在危害也很重要。

羟氯喹

尽管仍然存在一些不确定性，但指南制定小组认为，鉴于对不同疾病严重程度的患者和在不同地点进行的试验结果一致，进一步的研究不太可能会发现一个在最重要的结局（死亡率、机械通气）上会从羟氯喹中获益的患者亚组。

洛匹那韦-利托那韦

尽管仍然存在一些不确定性，但指南制定小组认为，鉴于对不同疾病严重程度的患者和在不同地点进行的试验结果一致，进一步的研究不太可能会发现一个在最重要的结局（死亡率、机械通气）上会从洛匹那韦-利托那韦中获益的亚组患者。

瑞德西韦

- 至关重要的相关结局，特别是影响资源分配的结局，如机械通气需要、机械通气持续时间和住院持续时间；
- 特定亚组，如不同的疾病严重程度、发病后的不同时间（天数）、儿童和老年人、孕妇以及治疗持续时间；
- 长期结局，如延长终点死亡率或长期生活质量；
- 长期安全性和罕见但严重的副作用；
- 患者报告的结局，如症状负担；
- 与其他药物（例如但不限于皮质类固醇）合用的结局；
- 对病毒排毒、病毒清除、患者传染性的影响。

皮质类固醇

- COVID-19 幸存者的长期死亡率和功能结局；
- COVID-19 非重症患者（即没有低氧血症的肺炎）；

- 当联合使用其他 COVID-19 的疗法（如新型免疫调节剂）时的结局。确定这些疗法和全身性皮质类固醇之间的相互作用将变得越来越重要。所有用于 COVID-19 重症和危重症的研究性疗法（包括瑞德西韦）应与全身性皮质类固醇进行比较，或比较其与全身性皮质类固醇联合使用相对于全身性皮质类固醇单独使用的疗效来进行评价；
- 免疫力及后续感染的风险，这可能影响 28 日后的死亡风险；
- 按不同的类固醇制剂、剂量和最佳开始用药时间分列的结局。

新出现的证据

针对 COVID-19 干预措施的已规划和正在进行的研究数量之大前所未有——截至 2022 年 1 月 4 日共有超过 5000 项随机对照试验，这意味着将有更可靠和更相关的证据出现为政策和实践提供依据⁽¹³⁾。有关 COVID-19 治疗和预防的已登记和正在进行的试验的概述可在[传染病数据观察站](#)通过其对 COVID-19 临床试验登记的动态系统综述获得⁽¹³⁾，也可在世卫组织网站和其他数据库（如[COVID-网络荟萃分析倡议](#)）中获得。

尽管大多数研究规模小、方法质量参差不齐，但一些大型国际平台试验（如“康复”、“团结”和“发现”）更能够为一系列潜在的治疗选项提供有力的证据⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾。这种试验还可以基于新的洞见来调整其设计、招募策略和干预措施的选择，上文概述的不确定性就是例证。

10. 作者、贡献、致谢

作者、贡献、致谢

世卫组织谨此感谢所有参与人员齐心协力的工作，以确保工作过程快速、高效、可信和透明。

世卫组织疗法指导委员会（针对莫努匹拉韦进行了更新）

委员会包括世卫组织总部各部门和各区域的代表，并已得到世卫组织国家准备司司长和世卫组织首席科学家的批准。世卫组织秘书处定期召开会议，根据世卫组织快速审查小组的证据更新和其他证据来源，讨论何时触发指南更新，并遴选**指南制定小组**成员参与编制动态指南。

Janet VDiaz（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组负责人）、John Appiah（世卫组织非洲区域办事处病例管理负责人）、Lisa Askie（规范和标准质量保证司）、Silvia Bertagnolio（传染病和非传染性疾病部门/COVID-19 应对临床小组）、Chiori Kodama（世卫组织东地中海区域办事处）、Krutika Kuppalli（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）、Marta Lado Castro-Rial（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）、Lorenzo Moja（卫生产品政策和标准司）、Olufemi Oladapo（性健康和生殖健康与研究司）、Dina Pfeifer（世卫组织欧洲区域办事处/突发卫生事件规划）、J Pryanka Relan（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）、Ludovic Reveiz（泛美卫生组织卫生行动证据和情报司，COVID-19 事件管理系统）、Vaseeharan Sathiyamoorthy（科学部门卫生研究司）、Archana Seahwag（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）、Anthony Solomon（被忽视的热带病司）、Juan Soriano Ortiz（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）、Pushpa Wijesinghe（东南亚区域办事处病例管理负责人）。提供支持的项目干事：Julie Viry 和 Anne Colin（日内瓦突发卫生事件规划 COVID-19 应对临床小组）。

世卫组织疗法指导委员会全面负责有关指导文件编制和指南制定小组召集的决策。特别鸣谢世卫组织药物警戒团队对本次更新的支持和贡献：Noha Iessa 和 Shanti Pal。

莫努匹拉韦建议的指南制定小组构成。有关之前建议的指南制定小组成员列表，参见[此处](#)。

Wagdy Amin（埃及卫生与人口部）、Fabien Alberto Jaimes Barragan（哥伦比亚安蒂奥基亚麦德林大学）、Frederique Jacqueroz Bausch（瑞士日内瓦大学医院初级保健系）、Maurizio Cecconi（意大利米兰人道主义研究医院）、Duncan Chanda（赞比亚医学研究和培训学院）、Vu Quoc Dat（越南河内医科大学传染病学系）、Ann De Sutter（比利时根特医学和健康科学学院）、Heike Geduld（南非斯泰伦博斯大学大学急诊医学）、Patrick Gee（美国弗吉尼亚州患者小组成员）、Matthias Gotte（加拿大阿尔伯塔大学）、Nerina Harley（澳大利亚墨尔本皇家墨尔本医院和爱普沃斯医疗中心）、Manai Hela（突尼斯紧急医疗服务中心）、Beverley Hunt（英国伦敦国王学院）、Fyezah Jehan（巴基斯坦阿迦汗大学，）、Sushil Kumar Kabra（印度新德里全印度医学科学研究所）、Yae Jean Kim（韩国首尔三星医疗中心成均馆大学医学院）、Niranjan Kisson（加拿大温哥华英属哥伦比亚大学儿科和急诊医学系）、Sanjeev Krishna（英国伦敦圣乔治大学）、Arthur Kwizera（乌干达穆拉戈国家转诊医院重症监护室、Makerere大学卫生科学学院）、新加坡国家传染病中心、蒂亚戈·里斯本（巴西圣保罗科拉索医院）、Imelda Mahaka（津巴布韦哈拉雷津巴布韦艾滋病信托基金会）、Emmanuel Nsutebu（阿布扎比谢赫沙赫布特医疗城，）、Natalia Pshenichnaya（俄罗斯联邦莫斯科消费者权益保护和公益监督局中央流行病学研究所）、罗希特沙林（印度新德里国家结核病和呼吸道疾病研究所）、Manu Shankar-Hari（英国伦敦国王学院）、沈银忠（中国上海复旦大学上海公共卫生临床中心）、Shalini Sri Ranganathan（斯里兰卡科伦坡大学）、Miriam Stegemann（德国柏林夏里特医学院）、Ronald Swanstrom（美国北卡罗莱纳大学生物化学与生物物理系）、Tim Uyeki（美国疾病控制和预防中心流感部）、Sridhar Venkatapuram（英国伦敦国王学院）、Ananda Wijewickrama（斯里兰卡卫生部）。

JAK 抑制剂建议的指南制定小组构成。有关之前建议的指南制定小组成员列表，参见[此处](#)。

Wagdy Amin（埃及卫生与人口部）、Carolyn S Calfee（加州大学旧金山分校）、Duncan Chanda（赞比亚医学研究和培训研究所）、Vu Quoc Dat（越南河内医科大学传染病学系）、Ann De Sutter（比利时根特医学与健康科学学院）、Beverley Hunt（英国伦敦国王学院）、Heike Geduld（南非斯泰伦博斯大学急诊医学）、Yae Jean Kim（韩国首尔三星医疗中心成均馆大学医学院）、Sanjeev Krishna（英国伦敦圣乔治大学）、Natalia Pshenichnaya（俄罗斯联邦莫斯科联邦消费者权益保护和公益监督局中央流行病学研究所）、Saniya Sabzwari（巴基斯坦卡拉奇阿迦汗大学）、罗希特沙林（印度新德里国家结核病和呼吸道疾病研究所）、沈银忠（中国上海复旦大学上海公共卫生临床中心）、Shalini Sri Ranganathan（斯里兰卡科伦坡大学）、Miriam Stegemann（德国柏林夏里特医学院）、Sridhar Venkatapuram（英国伦敦国王学院）、Ananda Wijewickrama（斯里兰卡卫生部）、Yee Sin Leo（新加坡国家传染病中心）。

索托维单抗建议的指南的指南制定小组构成。有关之前建议的指南制定小组成员列表，参见[此处](#)。

Wagdy Amin（埃及卫生与人口部）、Fabien Alberto Jaimes Barragan（哥伦比亚安蒂奥基亚麦德林大学）、Duncan Chanda（赞比亚医学研究和培训研究所）、Vu Quoc Dat（越南河内医科大学传染病学系）、Ann De Sutter（比利时根特医学与健康科学学院）、Heike Geduld（南非斯泰伦博斯大学大学急诊医学）、Nerina Harley（澳大利亚墨尔本皇家墨尔本医院和爱普沃斯医疗中心）、Beverley Hunt（伦敦国王学院，英国）、Fyezah Jehan（巴基斯坦阿迦汗大学）、Sushil Kumar Kabra（印度新德里全印度医学科学研究所）、Yae Jean Kim（韩国首尔三星医疗中心成均馆大学医学院）、Niranjan Kissoon（加拿大温哥华英属哥伦比亚大学儿科和急诊医学系）、Sanjeev Krishna（英国伦敦圣乔治大学）、Thiago Lisboa（巴西圣保罗科拉索医院）、Natalia Pshenichnaya（俄罗斯联邦莫斯科消费者权益保护和公益监督局中央流行病学研究所）、Rohit Sarin（印度新德里国家结核病和呼吸道疾病研究所）、Manu Shankar-Hari（英国伦敦国王学院）、沈银忠（中国上海复旦大学上海公共卫生临床中心）、Shalini Sri Ranganathan（斯里兰卡科伦坡大学）、Ronald Swanstrom（美国北卡罗莱纳大学）、Miriam Stegemann（德国柏林夏里特医学院）、Sridhar Venkatapuram（英国伦敦国王学院）、Yee-Sin Leo（新加坡国家传染病中心）。

恢复期血浆指南的指南制定小组构成。有关之前建议的指南制定小组成员列表，参见[此处](#)。

Wagdy Amin（埃及卫生与人口部）、Erlina Burhan（印度尼西亚医科大学肺和呼吸内科系感染科）、Carolyn S Calfee（加州大学旧金山分校）、Maurizio Cecconi（意大利米兰人道主义研究医院）、Vu Quoc Dat（越南河内医科大学传染病学系）、Heike Geduld（南非斯泰伦博斯大学急诊医学系）、Patrick Gee（美国患者小组成员）、Nerina Harley（澳大利亚墨尔本皇家墨尔本医院和爱普沃斯医疗集团）、Madiha Hashimi（巴基斯坦卡拉奇齐亚乌丁大学）、Sushil Kumar Kabra（印度新德里全印医学研究所）、Seema Kanda（加拿大安大略省患者小组成员）、Leticia Kawano-Dourado（巴西圣保罗科拉索医院研究所）、Niranjan Kissoon（加拿大温哥华英属哥伦比亚大学儿科和急诊医学系）、Greta Mino（厄瓜多尔瓜亚基尔的阿尔西瓦尔医院）、Natalia Pshenichnaya（俄罗斯联邦莫斯科消费者权益保护局中央流行病学研究所）、Nida Qadir（美国加州大学洛杉矶分校戴维·格芬医学院肺部和危重症医学系）、Saniya Sabzwari（巴基斯坦卡拉奇的阿迦汗大学）、Rohit Sarin（印度新德里国家结核病和呼吸道疾病研究所）、沈银忠（中国上海复旦大学上海公共卫生临床中心）、Shalini Sri Ranganathan（斯里兰卡科伦坡大学）、Miriam Stegeman（德国柏林夏里特医科大学）、Sridhar Venkatapuram（伦敦国王学院）、Ananda Wuewickrama（斯里兰卡卫生部）。

方法主席

Gordon Guyatt（卡西瑞单抗-伊德维单抗、JAK 抑制剂）、Bram Rochwerf（白介素-6 受体阻滞剂、伊维菌素、瑞德西韦、洛匹那韦-利托那韦、恢复期血浆、莫努匹拉韦）、Reed Siemieniuk（羟氯喹）、Francois Lamontagne（皮质类固醇、索托维单抗）。

临床主席

Michael Jacobs（卡西瑞单抗-伊德维单抗、白介素-6 受体阻滞剂、伊维菌素、瑞德西韦、羟氯喹、洛匹那韦-利托那韦、JAK 抑制剂），**Yee-Sin Leo**（皮质类固醇），**Leticia Kawano-Dourado**（恢复期血浆、索托维单抗、莫努匹拉韦）。

方法资源专家

Arnav Agarwal（加拿大多伦多大学）、**Thomas Agoritsas**（瑞士日内瓦大学医院）、**Romina Brignardello-Peterson**（加拿大麦克马斯特大学）、**Gordon H Guyatt**（加拿大麦克马斯特大学）、**George Tomlinson**（加拿大多伦多健康网络大学医学系）、**Per Olav Vandvik**（神奇证据生态系统基金会，挪威奥斯陆大学）、**曾力楠**（中国成都四川大学华西第二医院；加拿大麦克马斯特大学）。

指南支持协作委员会

该委员会在世卫组织和神奇证据生态系统基金会（MAGIC）之间进行协调，以使世卫组织的指南得以快速制定并传播到各个发布平台：**Thomas Agoritsas**（神奇证据生态系统基金会，日内瓦大学医院）、**Janet Diaz**（世界卫生组织）、**Helen McDonald**（《英国医学杂志》）、**Gordon Guyatt**（加拿大麦克马斯特大学）、**Per Olav Vandvik**（神奇证据生态系统基金会，奥斯陆大学）、**Julie Viry**（世界卫生组织）。

临时顾问：

特别感谢 Andrew Owen 教授（利物浦大学分子和临床药理学系）对伊维菌素、白介素-6 受体阻滞剂、卡西瑞单抗-伊德维单抗、恢复期血浆、单克隆抗体、JAK 抑制剂、索托维单抗和莫努匹拉韦的药代动力学分析所作的贡献。

特别感谢 Craig Thompson 教授（牛津大学）在与卡西瑞单抗-伊德维单抗指南相关的诊断性检测方面所做的贡献。

外部审阅人员

特别感谢外部审阅人员对恢复期血浆、卡西瑞单抗-伊德维单抗、白介素-6 受体阻滞剂、伊维菌素、索托维单抗和莫努匹拉韦提供真知灼见：

Aula Abbara（无国界医生组织）、**Yaseen Arabi**（沙特国王沙特·本·阿卜杜勒·阿齐兹国王卫生学大学）、**Marcio da Fonseca**（无国界医生组织）、**Richard Kojan**（国际医疗行动联盟）、**Carolina Nanclares**（无国界医生组织）和 **Saschveen Singh**（无国界医生组织）。

特别感谢 Paula Dakin（再生元制药公司）应邀对卡西瑞单抗-伊德维单抗（第六版）进行评论以发现事实错误，并就语言的清晰度、背景问题和对实施的影响发表评论。也从再生元制药公司的利益角度对其评论给予了考虑。

特别感谢 Lisa Burry（多伦多蒙特西奈医院药剂科）作为临床药剂师对实用信息表的贡献。

信息图

特别感谢《英国医学杂志》为本指南提供了信息图。

供资

非常感谢比尔及梅琳达·盖茨基金会、挪威公共卫生局和德国。

特别感谢神奇证据生态系统基金会无偿提供方法论的支持。

荟萃分析团队

特别感谢麦克马斯特大学 LNMA 团队

Arnav Agarwal（加拿大多伦多大学）、Thomas Agoritsas（神奇证据生态系统基金会、瑞士日内瓦大学医院）、Jessica J Bartoszko（加拿大麦克马斯特大学）、Romina Brignardello-Petersen、Derek K Chu（加拿大麦克马斯特大学）、Rachel Couban（加拿大麦克马斯特大学）、Andrea Darzi（加拿大麦克马斯特大学）、Tahira Devji（加拿大麦克马斯特大学）、薄芳（中国重庆医科大学）、Carmen Fang（加拿大多伦多威廉·奥斯勒健康网络）、Signe Agnes Flottorp（挪威奥斯陆大学卫生与社会研究所）、Farid Foroutan（加拿大麦克马斯特大学）、Long Ge（中国甘肃兰州大学公共卫生学院）、Gordon H Guyatt（加拿大麦克马斯特大学）、Mi Ah Han（韩国光州朝鲜大学医学院）、Diane Heels-Ansdell（加拿大麦克马斯特大学）、Kimia Honarmand（加拿大伦敦韦士敦大学医学系）、Liangying Hou（中国甘肃兰州大学公共卫生学院）、侯筱蓉（中国重庆医科大学）、Quazi Ibrahim（加拿大麦克马斯特大学）、Ariel Izcovich（阿根廷布宜诺斯艾利斯阿勒曼医院临床医学服务处）、Elena Kum（加拿大麦克马斯特大学）、Francois Lamontagne（加拿大舍布鲁克大学）、Qin Liu（中国重庆医科大学公共卫生管理学院）、Mark Loeb（加拿大麦克马斯特大学）、Maura Marcucci（加拿大麦克马斯特大学）、Shelley L McLeod（加拿大多伦多西奈医院施瓦茨-雷斯曼急诊医学研究所）、Sharhazad Motaghi（加拿大麦克马斯特大学）、Srinivas Murthy（加拿大英属哥伦比亚大学）、Reem A Mustafa（加拿大麦克马斯特大学）、John D Neary（加拿大麦克马斯特大学）、Hector Pardo-Hernandez（西班牙圣保罗生物医学研究所）、Anila Qasim（加拿大麦克马斯特大学）、Gabriel Rada（智利 Epistemonikos 基金会）、Irbaz Bin Riaz（美国罗切斯特梅奥诊所）、Bram Rochwerg（加拿大麦克马斯特大学）、Behnam Sadeghirad（加拿大麦克马斯特大学）、Nigar Sekercioglu（加拿大麦克马斯特大学）、Lulu Sheng（中国重庆医科大学）、Reed AC Siemieniuk（加拿大麦克马斯特大学）、Ashwini Sreekanta（加拿大麦克马斯特大学）、Charlotte Switzer（加拿大麦克马斯特大学）、Britta Tendal（澳大利亚蒙纳士大学）、Lehana Thabane（加拿大麦克马斯特大学）、George Tomlinson（加拿大多伦多大学、Tari Turner（澳大利亚蒙纳士大学）、Per Olav Vandvik（神奇证据生态系统基金会、挪威奥斯陆大学）、Robin WM Vernooij（荷兰乌得勒支大学医学中心）、Andres Viteri-Garcia（智利圣地亚哥 Epistemonikos 基金会）、Ying Wang（加拿大麦克马斯特大学）、Liang Yao（加拿大麦克马斯特大学）、Zhikang Ye（加拿大麦克马斯特大学）、Dena Zeraatkar（加拿大麦克马斯特大学 (1)(2)(3)。

特别感谢世卫组织 COVID-19 疗法快速证据评估 (REACT) 工作组发表的文章：COVID-19 住院患者中白细胞介素-6 拮抗剂给药与死亡率和其他结局的关联：前瞻性荟萃分析(90)。

Manu Shankar-Hari、Claire L Vale、Peter J Godolphin、David Fisher、Julian PT Higgins、Francesca Spiga、Jelena Savović、Jayne Tierney、Nor Arisah Misnan、Gabriel Baron、Julie S Benbenishty、Lindsay R Berry、Niklas Broman、Alexandre Biasi Cavalcanti、Roos Colman、Stefanie L De Buyser、Lennie PG Derde、Pere Domingo、Sharifah Faridah Syed Omar、Ana Fernandez-Cruz、Thijs Feuth、Felipe Garcia、Rosario Garcia-Vicuna、Isidoro Gonzalez-Alvaro、Anthony C Gordon、Richard Haynes、Olivier Hermine、Peter W Horby、Nora K Horick、Kuldeep Kumar、Bart N Lambrecht、Martin J Landray、Lorna Leal、David J Lederer、Elizabeth Lorenzi、Xavier Mariette、Nicolas Merchante、Nor Arisah Misnan、Shalini V Mohan、Michael C Nivens、Jarmo Oksi、Jose A Perez-Molina、Reuven Pizov、Raphael Porcher、Simone Postma、Reena Rajasuriar、Athimalaipet V Ramanan、Pankti D Reid、Abraham Rutgers、Aranzazu Sancho-Lopez、Todd B Seto、Sumathi Sivapalasingam、Arvinder Singh Soin、Natalie Staplin、John H Stone、Garth W Strohbehn、Jonas Sundén-Cullberg、Julian Torre-Cisneros、Larry W Tsai、Hubert van Hoogstraten、Tom van Meerten、Viviane Cordeiro Veiga、Peter Westerwheel、Srinivas Murthy、Janet V Diaz、John C Marshall、Jonathan A C Sterne。

我们要感谢 Hetero、雷迪博士实验室和默沙东(在美国和加拿大称为默克)以及 Ridgeback Biotherapeutics 分享发表前数据，这些数据被用来进行荟萃分析，为这一最新的世卫组织动态指南更新（第九版）提供参考。

参考文献

1. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Pardo-Hernandez H, et al. : Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2020;370: m2980. [Pubmed Journal](#)
2. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, D^az Martinez JP, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, et al. : Antibody and cellular therapies for treatment of covid-19: a living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;374 n2231. [Journal](#)
3. Zeraatkar D, Cusano E, Diaz Martinez JP, Qasim A, Mangala S, Kum E, et al. : Tocilizumab and sarilumab alone or in combination with corticosteroids for COVID-19: a systematic review and network meta-analysis. medRxiv 2021 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.05.21259867v1>, accessed 30 June 2021). [Journal](#)
4. 疗法和 2019 冠状病毒病（COVID-19）。日内瓦：世界卫生组织；2021 年（<https://www.who.int/teams/health-care-readiness-clinical-unit/covid-19/therapeutics>, 2021 年 11 月 30 日访问）。[网站](#)
5. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. : A living WHO guideline on drugs for covid-19. BMJ 2020;370 m3379. [Pubmed Journal](#)
6. COVID-19 临床管理：动态指导文件。日内瓦：世界卫生组织。2021 年（WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-clinical-2021-2>, 2021 年 12 月 7 日访问）。[网站](#)
7. WHO Living guideline: Drugs to prevent COVID-19. Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO-2019-nCoV- prophylaxes-2021.1; <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-prophylaxes-2021-1>, accessed 6 July 2021). [Website](#)
8. Lamontagne F, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochwerg B, Bartoszko J, Askie L, et al. : A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. BMJ 2021;372: n526. [Pubmed Journal](#)
9. Bartoszko JJ, Siemieniuk RAC, Kum E, Qasim A, Zeraatkar D, Ge L, et al. : Prophylaxis against covid-19: living systematic review and network meta-analysis. BMJ 2021;373 n949. [Journal Website](#)
10. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [online database]. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://covid19.who.int>, accessed 4 December 2021). [Website](#)
11. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations [online resource]. Our World in Data; 2021 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>, accessed 4 December 2021). [Website](#)
12. Naci H, Kesselheim AS, Röttingen JA, Salanti G, Vandvik PO, Cipriani A : Producing and using timely comparative evidence on drugs: lessons from clinical trials for COVID-19. BMJ 2020;371: m3869. [Pubmed Journal](#)
13. Maguire BJ, Guerin PJ : A living systematic review protocol for COVID-19 clinical trial registrations. Wellcome Open Res 2020;5 60. [Pubmed Journal](#)
14. RECOVERY Collaborative Group : Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19 - preliminary report. New Eng J Med 2020;384(8):693-704. [Pubmed Journal](#)
15. WHO SOLIDARITY Trial Consortium : Repurposed antiviral drugs for COVID-19 - interim WHO SOLIDARITY trial results. New Eng J Med 2021;384: 497-511. [Pubmed Journal](#)
16. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators : 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;324(14):1317-1329. [Pubmed Journal](#)

17. ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group : A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with COVID-19. *New Eng J Med* 2021;384(10):905-914. [Pubmed Journal](#)
18. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. : Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369 m1328 [Pubmed Journal](#)
19. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, Kovalchuk E, Gonzalez A, Delos Reyes V, et al. : Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. *New Eng J Med* 2021;386(6):509-520. [Pubmed Journal](#)
20. Hill A, Ellis L, Wang J, Pepperrell T : Prices versus costs of production for molnupiravir as a COVID-19 treatment. *Research Square* 2022; [Journal Website](#)
21. Antigen-detection in the diagnosis of SARS-CoV-2 infection. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/item/antigen-detection-in-the-diagnosis-of-sars-cov-2infection-using-rapid-immunoassays>, accessed 20 February 2022). [Website](#)
22. Hippisley-Cox J, Coupland CA, Mehta N, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Khunti K, et al. : Risk prediction of covid-19 related death and hospital admission in adults after covid-19 vaccination: national prospective cohort study. *BMJ* 2021;374 n2244. [Pubmed Journal](#)
23. European Medicines Agency : Use of molnupiravir for the treatment of COVID-19. (https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-assessment-report_en.pdf, accessed 10 February 2022). [Website](#)
24. Sheahan TP, Sims AC, Zhou S, Graham RL, Pruijssers AJ, Agostini ML, et al. : An orally bioavailable broad-spectrum antiviral inhibits SARS-CoV-2 in human airway epithelial cell cultures and multiple coronaviruses in mice. *Science translational medicine* 2020;12(541):eabb5883. [Pubmed Journal](#)
25. Tao S, Zandi K, Bassit L, Ong YT, Verma K, Liu P, et al. : Comparison of anti-SARS-CoV-2 activity and intracellular metabolism of remdesivir and its parent nucleoside. *Current research in pharmacology and drug discovery* 2021;2 100045. [Pubmed Journal](#)
26. Kabinger F, Stiller C, Schmitzova J, Dienemann C, Kokic G, Hillen HS, et al. : Mechanism of molnupiravir-induced SARS-CoV-2 mutagenesis. *Nature structural & molecular biology* 2021;28(9):740-746. [Pubmed Journal](#)
27. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Schinazi RF, Gotte M : Molnupiravir promotes SARS-CoV-2 mutagenesis via the RNA template. *The Journal of biological chemistry* 2021;297(1):100770. [Pubmed Journal](#)
28. Painter WP, Holman W, Bush JA, Almazedi F, Malik H, Eraut NCJE, et al. : Human Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Molnupiravir, a Novel Broad-Spectrum Oral Antiviral Agent with Activity Against SARS-CoV-2. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2021;65(5):e02428-20. [Pubmed Journal](#)
29. Humeniuk R, Mathias A, Cao H, Osinusi A, Shen G, Chng E, et al. : Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Remdesivir, An Antiviral for Treatment of COVID-19, in Healthy Subjects. *Clinical and translational science* 2020;13(5):896-906. [Pubmed Journal](#)
30. Rosenke K, Hansen F, Schwarz B, Feldmann F, Haddock E, Rosenke R, et al. : Orally delivered MK-4482 inhibits SARS-CoV-2 replication in the Syrian hamster model. *Research square* 2020; [Pubmed Journal](#)
31. Cox RM, Wolf JD, Plemper RK : Therapeutically administered ribonucleoside analogue MK-4482/EIDD-2801 blocks SARS-CoV-2 transmission in ferrets. *Nature microbiology* 2021;6(1):11-18. [Pubmed Journal](#)
32. Abdelnabi R, Foo CS, Kaptein SJF, Zhang X, Do TND, Langendries L, et al. : The combined treatment of Molnupiravir and Favipiravir results in a potentiation of antiviral efficacy in a SARS-CoV-2 hamster infection model. *EBioMedicine* 2021;72 103595. [Pubmed Journal](#)

33. Abdelnabi R, Foo CS, De Jonghe S, Maes P, Weynand B, Neyts J : Molnupiravir Inhibits Replication of the Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern in a Hamster Infection Model. *The Journal of infectious diseases* 2021;224(5):749-753. [Pubmed Journal](#)
34. Prince T, Donovan-Banfield I, Goldswain H, Penrice-Randal R, Turtle L, Fletcher T, et al. : Antiviral activity of molnupiravir precursor NHC against Variants of Concern (VOCs) and its therapeutic window in a human lung cell model. *bioRxiv* 2021; [Journal Website](#)
35. Vangeel L, De Jonghe S, Maes P, Slechten B, Raymenants J, Andre E, et al. : Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. *bioRxiv* 2021; [Journal Website](#)
36. Haseltine WA : Supercharging New Viral Variants: The Dangers Of Molnupiravir (Part 1). *Forbes* 2021; [Website](#)
37. November 30, 2021: Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting Announcement. Food and Drug Administration (<https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-30-2021-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-11302021>, accessed 20 February 2022). [Website](#)
38. Fact sheet for healthcare providers - Emergency Use Authorization (EUA) of baricitinib. United States Food and Drug Administration. (<https://www.fda.gov/media/143823/download>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
39. Ely EW, Ramanan AV, Kartman CE, de Bono S, Liao R, Piruzeli MLB, et al. : Baricitinib plus standard of care for hospitalised adults with COVID-19 on invasive mechanical ventilation or extracorporeal membrane oxygenation: results of a randomised, placebo- controlled trial. *medRxiv* 2021; [Journal Website](#)
40. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. : Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *New Eng J Med* 2021;384(9):795-807. [Pubmed Journal](#)
41. Marconi VC, Ramanan AV, de Bono S, Kartman CE, Krishnan V, Liao R, et al. : Efficacy and safety of baricitinib for the treatment of hospitalised adults with COVID-19 (COV-BARRIER): a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(12):1407-1418. [Pubmed Journal](#)
42. Cao Y, Wei J, Zou L, Jiang T, Wang G, Chen L, et al. : Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020;146(1):137-146.e3. [Pubmed Journal](#)
43. Study to assess the efficacy and safety of ruxolitinib in patients with COVID-19 associated cytokine storm (RUXCOVID). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier: NCT04362137. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04362137?view=results>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
44. Guimaraes PO, Quirk D, Furtado RH, Maia LN, Saraiva JF, Antunes MO, et al. : Tofacitinib in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia. *New Eng J Med* 2021;385(5):406-415. [Pubmed Journal](#)
45. Mayence A, Vanden Eynde JJ : Baricitinib: A 2018 Novel FDA-Approved Small Molecule Inhibiting Janus Kinases. *Pharmaceutics* 2019;12(1):37. [Pubmed Journal](#)
46. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S : JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2019;58(Suppl 1):i43-i54. [Pubmed Journal](#)
47. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina M, O'Shea JJ : JAK inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;17(1):78. [Pubmed Journal](#)
48. Wilhelm A, Widera M, Grikscheit K, Toptan T, Schenk B, Pallas C, et al. : Reduced neutralization of SARS-CoV-2 omicron variant by vaccine sera and monoclonal antibodies. *medRxiv* 2021; [Journal Website](#)

49. Cathcart AL, Havenar-Daughton C, Lempp FA, Ma D, Schmid MA, Agostini ML, et al. : The dual function monoclonal antibodies VIR-7831 and VIR-7832 demonstrate potent in vitro and in vivo activity against SARS-CoV-2. bioRxiv 2021; [Journal Website](#)
50. ACTIV-3/Therapeutics for Inpatients with COVID-19 (TICO) Study Group : Efficacy and safety of two neutralising monoclonal antibody therapies, sotrovimab and BII-196 plus BII-198, for adults hospitalised with COVID-19 (TICO): a randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2021;S1473-3099(21):00751-9. [Pubmed Journal](#)
51. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. : Early treatment for COVID-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. New Eng J Med 2021;385(21):1941-1950. [Pubmed Journal](#)
52. Sotrovimab for injection. In: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (Product monograph; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/sotrovimab-pm-en.pdf>, accessed 10 December 2021). [Website](#)
53. United States Food and Drug Administration : Fact sheet for healthcare providers - Emergency Use Authorization (EUA) of sotrovimab. (<https://www.fda.gov/media/149534/download>, accessed 4 January 2022). [Website](#)
54. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veasler D : Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. Cell 2021;184(12):3086-3108. [Pubmed Journal](#)
55. Kirenga B, Byakika-Kibwika P, Muttamba W, Kayongo A, Loryndah NO, Mugenyi L, et al. : Efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 in Uganda. BMJ Open Respir Res 2021;8(1):e001017. [Pubmed Journal](#)
56. Korley FK, Durkalski-Mauldin V, Yeatts SD, Schulman K, Davenport RD, Dumont LJ, et al. : Early convalescent plasma for high-risk outpatients with COVID-19. New Eng J Med 2021; 1951-1960. [Pubmed Journal](#)
57. Libster R, Perez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. : Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. New Eng J Med 2021;384(7):610-618. [Journal Website](#)
58. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. : Convalescent plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial (preprint). medRxiv 2020; [Journal Website](#)
59. Salman OH, Mohamed HSA : Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. Egypt J Anaesth 2020;36(1):264-272. [Journal](#)
60. RECOVERY Collaborative Group : Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10289):2049-2059. [Pubmed Journal](#)
61. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P : Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). BMJ 2020;371 m3939. [Journal Website](#)
62. Begin P, Callum J, Jamula E, Cook R, Heddle NM, Tinmouth A, et al. : Convalescent plasma for hospitalized patients with COVID-19: an open-label, randomized controlled trial. Nat Med 2021; 2012-2024. [Pubmed Journal Website](#)
63. Simonovich VA, Burgos Pratx LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vazquez C, et al. : A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. New Eng J Med 2020;384(7):619-629. [Journal Website](#)

64. REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ : Convalescent plasma in critically ill patients with COVID-19. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
65. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, 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; 460-470. [Pubmed Journal Website](#)
66. Sekine L, Arns B, Fabro BR, Cipolatti MM, Machado RRG, Durigon EL, et al. : Convalescent plasma for COVID-19 in hospitalised patients: an open-label, randomised clinical trial. Eur Respir J 2021; 2101471. [Pubmed Journal](#)
67. Pouladzadeh M, Safdarian M, Eshghi P, Abolghasemi H, Bavani AG, Sheibani B, et al. : A randomized clinical trial evaluating the immunomodulatory effect of convalescent plasma on COVID-19-related cytokine storm. Intern Emerg Med 2021; 16 1-11. [Pubmed Journal](#)
68. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D’Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. : Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv 2020; [Journal Website](#)
69. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. : Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. Sci Rep 2021; 11(1):9927. [Pubmed Journal](#)
70. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. : Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. Nat Commun 2021; 12(1):3189. [Pubmed Journal](#)
71. Casadevall A, Pirofski L-A : The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Investig 2020; 130(4):1545-1548. [Pubmed Journal](#)
72. Haagmans BL, Noack D, Okba NMA, Li W, Wang C, Bestebroer T, et al. : SARS-CoV-2 neutralizing human antibodies protect against lower respiratory tract disease in a hamster model. J Infect Dis 2021; 223(12):2020-2028. [Pubmed Journal](#)
73. Sharma R, Sharma S : Physiology, Blood Volume. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021; [Pubmed](#)
74. Lamikanra A, Nguyen D, Simmonds P, Williams S, Bentley EM, Rowe C, et al. : Comparability of six different immunoassays measuring SARS-CoV-2 antibodies with neutralizing antibody levels in convalescent plasma: From utility to prediction. Transfusion 2021; 61(10):2837-2843. [Pubmed Journal](#)
75. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. : A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. J Clin Investig 2021; 131(13):e150646. [Pubmed Journal](#)
76. World Health Organization : Enhancing readiness for omicron (B.1.1.529): technical brief and priority actions for member states. (<https://www.who.int/publications/m/item/enhancing-readiness-for-omicron-%28b.1.1.529%29-technical-brief-and-priority-actions-for-member-states>, accessed 7 January 2022). [Website](#)
77. United States Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). (<https://www.fda.gov/media/145611/download>, accessed 1 September 2021). [Website](#)
78. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. : REGEN-COV antibody cocktail clinical outcomes study in COVID-19 outpatients. medRxiv (<http://medrxiv.org/content/early/2021/06/06/2021.05.19.21257469.abstract>, accessed 1 August 2021). [Journal Website](#)

79. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. : Subcutaneous REGEN-COV antibody combination in early SARS-CoV-2 infection. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.14.21258569v1>, accessed 13 September 2021). [Journal Website](#)
80. National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group : Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. Lancet Infect Dis 2020;20(12):1390-1400. [Pubmed Journal](#)
81. Peto T, UK COVID-19 Lateral Flow Oversight Team : COVID-19: Rapid antigen detection for SARS-CoV-2 by lateral flow assay: A national systematic evaluation of sensitivity and specificity for mass-testing. EClinicalMedicine 2021;36 100924. [Pubmed Journal](#)
82. Moshe M, Daunt A, Flower B, Simmons B, Brown JC, Frise R, et al. : SARS-CoV-2 lateral flow assays for possible use in national covid-19 seroprevalence surveys (React 2): diagnostic accuracy study. BMJ 2021;372 n423. [Pubmed Journal](#)
83. RECOVERY Collaborative Group : Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.15.21258542v1>, accessed 1 August 2021). [Journal Website](#)
84. Schandelmaier S, Briel M, Varadhan R, Schmid CH, Devasenapathy N, Hayward RA, et al. : Development of the Instrument to assess the Credibility of Effect Modification Analyses (ICEMAN) in randomized controlled trials and meta-analyses. CMAJ 2020;192(32):E901-E906. [Pubmed Journal](#)
85. Hansen J, Baum A, Pascal KE, Russo V, Giordano S, Wloga E, et al. : Studies in humanized mice and convalescent humans yield a SARS-CoV-2 antibody cocktail. Science 2020;369(6506):1010-1014. [Pubmed Journal](#)
86. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. : REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. Science 2020;370(6520):1110-1115. [Pubmed Journal](#)
87. Ryman JT, Meibohm B : Pharmacokinetics of Monoclonal Antibodies. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2017;6(9):576-588. [Pubmed Journal](#)
88. Casirivimab and imdevimab for injection. In: COVID-19 vaccines and treatments portal. Ottawa: Health Canada; 2021 (Product monograph; <https://covid-vaccine.canada.ca/info/pdf/casirivimab-imdevimab-pm-en.pdf>, accessed 10 September 2021). [Website](#)
89. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group : Anti-interleukin-6 therapies for hospitalized patients with COVID-19: a protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. (https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-PMA_protocols-anti-IL-6-2021.1, accessed 10 June 2021).
90. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies [REACT] Working Group : Association of administration of interleukin-6 antagonists with mortality and other outcomes among hospitalized patients with COVID-19: a prospective meta-analysis. JAMA 2021;326(6):499-518. [Journal Website](#)
91. [WITHDRAWN] Elgazzar A, Hany B, Youssef SA, Hany B, Hafez M, Moussa H : Efficacy and safety of ivermectin for treatment and prophylaxis of COVID-19 pandemic. Research Square 2021; [Journal Website](#)
92. Reardon S : Flawed ivermectin preprint highlights challenges of COVID drug studies. Nature 2021;596(7871):173-174. [Pubmed Journal](#)

93. Kirti R, Roy R, Pattadar C, Raj R, Agarwal N, Biswas B, et al. : Ivermectin as a potential treatment for mild to moderate COVID-19 - a double blind randomized placebo-controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
94. Niaee MS, Gheibi N, Namdar P, Allami A, Zolghadr L, Javadi A, et al. : Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: a randomized multi-center clinical trial. Research Square 2021; [Journal Website](#)
95. Mohan A, Tiwari P, Suri T, et al. : Ivermectin in mild and moderate COVID-19 (RIVET-COV): a randomized, placebo-controlled trial. Research Square 2021; [Journal Website](#)
96. Lopez-Medina E, Lopez P, Hurtado IC, Davalos DM, Ramirez O, Martinez E, et al. : Effect of ivermectin on time to resolution of symptoms among adults with mild COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2021;325(14):1426-1435. [Journal Website](#)
97. Beltran-Gonzalez JL, Gonzalez-Gamez M, Mendoza-Enciso EA, Esparza-Maldonado RJ, Hernandez-Palacios D, Duenas-Campos S, et al. : Efficacy and safety of ivermectin and hydroxychloroquine in patients with severe COVID-19. A randomized controlled trial. medRxiv 2021; [Journal Website](#)
98. Abd-Elsalam S, Noor RA, Badawi R, Khalaf M, Esmail ES, Soliman S, et al. : Clinical study evaluating the efficacy of ivermectin in COVID-19 treatment: A randomized controlled study. J Med Virol 2021;93(10):5833-5838. [Journal Website](#)
99. Vallejos J, Zoni R, Bangher M, Villamandos S, Bobadilla A, Plano F, et al. : Ivermectin to prevent hospitalizations in patients with COVID-19 (IVERCOR-COVID19) a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis 2021;21(1):635. [Journal Website](#)
100. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. : GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence - imprecision. J Clin Epidemiol 2011;64(12):1283-1293. [Pubmed Journal](#)
101. Okumuj N, Demirturk N, Qetinkaya RA, Guner R, Avci IY, Orhan S, et al. : Evaluation of the effectiveness and safety of adding ivermectin to treatment in severe COVID-19 patients. BMC Infect Dis 2021;21 411. [Journal](#)
102. Podder CS, Chowdhury N, Sina MI, Haque WM : Outcome of ivermectin treated mild to moderate COVID-19 cases: a single centre, open-label, randomised controlled study. IMC J Med Sci 2020;14(2):11-18. [Journal](#)
103. Hashim HA, Maulood MF, Rasheed AM, Fatak DF, Kabah KK, Abdulmir AS : Controlled randomized clinical trial on using ivermectin with doxycycline for treating COVID-19 patients in Baghdad, Iraq. medRxiv 2020; [Journal Website](#)
104. Chowdhury AT, Shahbaz M, Karim MR, Islam J, Dan G, He S : A comparative study on ivermectin-doxycycline and hydroxychloroquine-azithromycin therapy on COVID-19 patients. EJMO 2021;5(1):63-70. [Journal](#)
105. Stromectol® (ivermectin). Package insert [online]. Netherlands: MSD BV, 2009 (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/050742s0261bl.pdf, accessed 20 March 2021). [Website](#)
106. Jermain B, Hanafin PO, Cao Y, Lifschitz A, Lanusse C, Rao GG : Development of a minimal physiologically-based pharmacokinetic model to simulate lung exposure in humans following oral administration of ivermectin for COVID-19 drug repurposing. J Pharm Sci 2020;109(12):3574-3578. [Pubmed Journal](#)
107. Arshad U, Pertinez H, Box H, Tatham L, Rajoli RKR, Curley P, et al. : Prioritization of anti-SARS-Cov-2 drug repurposing opportunities based on plasma and target site concentrations derived from their established human pharmacokinetics. Clin Pharmacol Ther 2020;108(4):775-790. [Pubmed Journal](#)

108. Pena-Silva R, Duffull SB, Steer AC, Jaramillo-Rincon SX, Gwee A, Zhu X : Pharmacokinetic considerations on the repurposing of ivermectin for treatment of COVID-19. *Br J Clin Pharmacol* 2021;87(3):1589-1590. [Pubmed Journal](#)
109. de Melo GD, Lazarini F, Larrous F, Feige F, Kornobis E, Levallois S, et al. : Attenuation of clinical and immunological outcomes during SARS-CoV-2 infection by ivermectin. *EMBO Mol Med* 2021;13(8):e14122. [Journal](#)
110. Parvez MSA, Karim MA, Hasan M, Jaman J, Karim Z, Tahsin T, et al. : Prediction of potential inhibitors for RNA-dependent RNA polymerase of SARS-CoV-2 using comprehensive drug repurposing and molecular docking approach. *Int J Biol Macromol* 2020;163 1787-1797. [Pubmed Journal](#)
111. Mody V, Ho J, Wills S, Mawri A, Lawson L, Ebert MCCJC, et al. : Identification of 3-chymotrypsin like protease (3CLPro) inhibitors as potential anti-SARS-CoV-2 agents. *Commun Biol* 2021;4(1):93. [Pubmed Journal](#)
112. Arouche TDS, Martins AY, Ramalho TDC, Jdnior RNC, Costa FLP, Filho TSDA, et al. : Molecular docking of azithromycin, ritonavir, lopinavir, oseltamivir, ivermectin and heparin interacting with coronavirus disease 2019 main and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 3C-like proteases. *J Nanosci Nanotechnol* 2021;21(4):2075-2089. [Pubmed Journal](#)
113. Kalhor H, Sadeghi S, Abolhasani H, Kalhor R, Rahimi H : Repurposing of the approved small molecule drugs in order to inhibit SARS-CoV-2 S protein and human ACE2 interaction through virtual screening approaches. *J Biomol Struct Dyn* 2020; 1-16. [Pubmed Journal](#)
114. Lehrer S, Rheinstein PH : Ivermectin docks to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain attached to ACE2. *In Vivo* 34(5):3023-3026. [Pubmed Journal](#)
115. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. : Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res* 2008;57(11):524-529. [Pubmed Journal](#)
116. Ventre E, Rozieres A, Lenief V, Albert F, Rossio P, Laoubi L, et al. : Topical ivermectin improves allergic skin inflammation. *Allergy* 2017;72(8):1212-1221. [Pubmed Journal](#)
117. Yan S, Ci X, Chen NA, Chen C, Li X, Chu X, et al. : Anti-inflammatory effects of ivermectin in mouse model of allergic asthma. *Inflamm Res* 2011;60(6):589-596. [Pubmed Journal](#)
118. Krause RM, Buisson B, Bertrand S, Corringier PJ, Galzi JL, Changeux JP, et al. : Ivermectin: a positive allosteric effector of the alpha7 neuronal nicotinic acetylcholine receptor. *Mol Pharmacol* 1998;53(2):283-294. [Pubmed](#)
119. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. : Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020;395(10236):1569-1578. [Pubmed Journal](#)
120. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. : Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. *New Eng J Med* 2020;383: 1813-1826. [Pubmed Journal](#)
121. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas Lopez JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, 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;324(11):1048-1057. [Pubmed Journal](#)
122. Rochwerg B, Agarwal A, Zeng L, Leo Y-S, Appiah JA, Agoritsas T, et al. : Remdesivir for severe covid-19: a clinical practice guideline. *BMJ* 2020;370 m2924. [Pubmed Journal](#)
123. COVID-19 Treatment Guidelines Panel : Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. National Institutes of Health; 2020 (<https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>, accessed 01 July 2021). [Website](#)

124. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. : Features of 20 133 UK patients in hospital with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;369: m1985. [Pubmed Journal](#)
125. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. : Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2020;192(27):E756-E767. [Pubmed Journal](#)
126. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Ararion F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2018;46(9):1411-1420. [Pubmed Journal](#)
127. 世界卫生组织：关于地塞米松和 COVID-19 的问答。 (<https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19-dexamethasone>, accessed 20 February 2021). [Website](#)
128. Persaud N, Jiang M, Shaikh R, Bali A, Oronsaye E, Woods H, et al. : Comparison of essential medicines lists in 137 countries. *Bull World Health Org* 2019;97(6):394-404. [Pubmed Journal](#)
129. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group : Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324(13):1330-1341. [Pubmed Journal](#)
130. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gomez-Barquero J, Abad^a-Otero J, Garca-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia: An open-label randomized trial (GLUCOCOVID). *Wien Klin Wochenschr* 2021;133(7-8):303-311. [Journal](#)
131. Efficacy of dexamethasone treatment for patients with ARDS caused by COVID-19 (DEXA-COVID19). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04325061. (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325061>, accessed 31 August 2020). [Website](#)
132. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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;324(13):1307-1316. [Pubmed Journal](#)
133. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Planteffeve G, Voiriot G, Badie J, 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;324(13):1298-1306. [Pubmed Journal](#)
134. Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure (Steroids-SARI). *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000 Feb 29. Identifier NCT04244591. (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04244591>, accessed 31 August 2020).
135. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, 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;72(9):e373-e381. [Pubmed Journal](#)
136. Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2008 (https://www.who.int/publications/guidelines/handbook_2nd_ed.pdf?ua=1, accessed 18 February 2021).
137. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschlager G, Phillips S, van der Wees P, et al. : Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Int Med* 2012;156(7):525-531. [Pubmed Journal](#)
138. Vandvik PO, Brandt L, Alonso-Coello P, Treweek S, Akl EA, Kristiansen A, et al. : Creating clinical practice guidelines we can trust, use, and share: a new era is imminent. *Chest* 2013;144(2):381-389. [Pubmed Journal](#)

139. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. : GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336(7650):924-926. [Pubmed Journal](#)
140. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. : Going from evidence to recommendations. BMJ2008;336(7652):1049-1051. [Pubmed Journal](#)
141. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles andsummary of findings tables. J Clin Epidemiol 2011;64(4):383-394. [Pubmed Journal](#)
142. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. : GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011;64(4):401-406. [Pubmed Journal](#)
143. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. : GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013;66(7):726-735. [Pubmed Journal](#)