



**Norsk forening for
infeksjonsmedisin**

DEN NORSKE LEGEFORENING

NFIM/COVID-19, 24.03.2020

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

24.03.2020

V1.0

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

Medlemmer i NFIM-utnevnt COVID-19 komite pr 19.03.20:

- Koordinator: Marius Trøseid (oppnevnt av NFIM)
- AHUS: Jan Erik Berdal
- HUS: Kristine Mørch
- SUS: Børge Gjølse
- St Olav: Asbjørn Ellingsen
- UNN: Vegard Skogen
- OUS RH: Børre Fevang
- OUS Ullevål: Vidar Ormaasen
- NFIM overlege/styreleder: Olav Lutro
- NFIM LIS lege: Hanna Eilertsen
- Assosiert medlem/EU ekspertpanel: Jan Kristian Damås

Oppsummering

Det er per i dag, 24.03.2020, ingen etablert spesifikk behandling for COVID-19 infeksjon, og det er derfor ikke mulig å komme med behandlingsanbefalinger. Det foregår nå flere studier av ulike antivirale og immunmodulerende midler, og inntil resultatene av disse studiene foreligger, er denne type behandling å oppfatte som utprøvende behandling.

Mandat

Følgende mandat ble gitt av NFIMs styre 19.03.2020:

Å utarbeide oversikt over behandlingsmuligheter ved COVID-19 sykdom med fokus på 1) antiviral terapi og 2) immunmodulerende behandling. Det bes også om at det utarbeides oversikt over planlagte og/eller pågående behandlingsstudier ved COVID-19 infeksjon i Norge.

Det presiseres at komiteens mandat ikke innebærer å utarbeide spesifikke behandlingsretningslinjer. Komiteen bes gi en oversikt over eksisterende dokumentasjon for bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon og eventuell annen eksperimentell behandling ved COVID-19 infeksjon, til hjelp for klinikere som skal foreta behandlingsvalg for den enkelte pasient. Det bør samtidig presiseres at all behandling med legemidler utenfor godkjent indikasjon, og eventuell annen eksperimentell behandling, bør tilstrebes å foregå som del av studieprotokoll. Arbeidet skal resultere i et skriftlig dokument med vitenskapelige referanser.

Hensikt og omfang

Dette er et levende dokument som planlegges oppdatert jevnlig i løpet av COVID-19 pandemien med den til enhver tid tilgjengelige kunnskapen om aktuelle terapimuligheter. Grunnet den akutte situasjonen i pandemiens tidlige fase har vi kun inkludert et fåtall legemidler i den første versjonen av dokumentet, og en systematisk kunnskapsoppsummering (som GRADE) er ikke blitt gjennomført. Fokus i dette dokumentet er antivirale og immunmodulerende medikamenter som er inkludert i ulike behandlingsstudier av COVID-19. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. Støttebehandling, behandling av ko-infeksjoner og komplikasjoner som ARDS og annen organsvikt er ikke tatt med i dette dokumentet. Dokumentet vil gi en oversikt over pågående COVID-19 studier i Norge (tabell 1), aktuelle antivirale legemidler (tabell 2) og immunmodulerende terapi (tabell 3).

Bakgrunn

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) er forårsaket av et nytt betacoronavirus, SARS-CoV-2. Det er foreløpig begrensede data fra kliniske studier på SARS-CoV-2. Kunnskapsgrunnlaget bygger foreløpig på et fåtall publiserte studier og interim-analyser av pågående studier fra COVID-19, samt tidligere publiserte studier fra beslektede betacoronavirus som forårsaker alvorlig respirasjonssvikt hos mennesker: SARS-CoV og MERS-CoV. Dokumentet bygger også på behandlingsoversikter og/eller retningslinjer fra land som har tilegnet seg erfaring fra tidligere stadier i pandemien. Vi har også tatt utgangspunkt i den svenske Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAV), som kommer med jevnlig oppdateringer på feltet.

Prinsipper for bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon og eksperimentell behandling

Behandling med eksperimentelle legemidler eller legemidler utenfor indikasjon skal i utgangspunktet skje i rammen av kontrollerte studier. Det er planlagt oppstart av en multisenter-studie i regi av WHO i nær fremtid, som bør prioriteres for å få statistisk styrke til å kunne konkludere på et så tidlig tidspunkt som mulig (tabell 1). Dersom intervensjonsstudie ikke er tilgjengelig eller inklusjon i studie ikke er mulig grunnet inklusjons/eksklusjonskriterier, kan bruk av legemidler utenfor indikasjon være indisert dersom behandlende lege bedømmer at potensiell nytte er større enn potensiell risiko.

Tabell 1. Pågående/planlagte COVID-19 studier i Norge

Studienavn	Studiesenter (e)	Studiedesign	Behandlingsarmer	Kontaktperson
NOR-COVID 19 EudraCT no: 2020-000982-18	Multisenter	Randomisert, åpen, adaptiv	Remdesivir, hydroxyklorokin, Standard of care	Pål Aukrust, OUS

Flere norske sykehus vil delta i en WHO-koordinert studie (WHO 2020), hvor den norske delen, The Investigational WHO NOR-COVID 19 study (NOR-COVID 19) ledes av Professor Pål Aukrust, OUS. Det er planlagt flere behandlingsarmer, men i den norske delen av studien er det foreløpig planlagt tre armer: Remdesivir, hydroxyklorokin eller standard behandling. For inklusjons- og eksklusjonskriterier, vises til egen studieprotokoll. I tillegg vil det gjennomføres en randomisert studie av pasienter med mild sykdom (virologisk endepunkt) ved AHUS, hvor hydroxyklorokin sammenliknes med standard behandling, ledet av Professor Olav Dalgard.

Antivirale midler

Ingen antivirale legemidler er per i dag godkjent utenfor Kina for å behandle COVID-19 infeksjon hos mennesker (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020). Det finnes likevel et stort antall antivirale midler med dokumentert effekt på andre coronavirus. Noen av disse har påvist effekt mot SARS-CoV-2 (COVID-19) *in vitro*, og har også vært prøvd ut i mennesker for andre indikasjoner (Li and de Clerc, 2020; Anderssen, 2020). Flere behandlingsstudier for COVID-19 er planlagt eller i gang (Hongzhou, 2020; Zhang, 2020). Farmakologi-gruppen ved University of Liverpool har lagt ut en hjemmeside om drug-drug interactions med aktuelle legemidler ved COVID-19: <http://www.covid19-druginteractions.org/>. De foreløpig mest aktuelle legemidlene ved COVID-19 infeksjon er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over aktuelle antivirale midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelig i Norge
Remdesivir (GS-5734)	In vitro og dyremodeller	Nei	Humane data tilgjengelig	Gjennom RCT
Klorokin og Hydroxyklorokin	In vitro	In vitro	Kan gi lang QT-tid, kardiomyopati og retinopati	Ja
Lopinavir/r	In vitro og dyremodeller En human studie	Ja	Stor andel eldre får bivirkninger	Ja
Favipiravir	Nei	Upubliserte resultater	Lite bivirkninger rapportert	Nei

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir (RDV) er et foreløpig uregistrert legemiddel. RDV er en nukleotidanalginhibitor av RNA-polymeraser og gis intravenøst. RDV har et bredt spektrum av antiviral aktivitet mot RNA-virus, inklusive SARS-CoV og MERS-CoV (Agostini, 2020; Gordon, 2020). RDV ble utviklet av Gilead Sciences for bruk mot ebolavirus, men viste seg å være ineffektivt for denne indikasjonen (Mulangu, 2019). RDV har vist seg å være effektivt mot SARS-CoV og MERS-CoV i musemodeller (Sheahan, 2020), samt i makakmodeller med MERS-CoV, hvor RDV hemmet virusreplikasjon og minsket lungeskade hos apene (Sheahan, 2017).

Både eksperimentelle data og kasuistikker tyder på at RDV kan ha klinisk effekt mot COVID-19 (Lai 2020, Wang 2020). Det er gjennomført safety studier i mennesker. En forventet bivirkning ut fra studier på ebolapasienter er hypotensjon (Mulangu, 2019). RDV er fremhevet av WHO som ett av de mest lovende legemidlene mot COVID-19, og inngår nå i fem pågående eller planlagte RCT. Det forventes resultater fra de første studiene i Kina i april. I noen land er det mulig for å søke Gilead Science om compassionate use for enkeltpasienter, og mange hundre pasienter med alvorlig SARS-CoV-2 i USA, Europa og Japan har fått remdesivir gjennom expanded access/compassionate use programmer. **I Norge vil RDV fortrinnsvis være tilgjengelig som en av behandlingsarmene i NOR-COVID 19 studien, som planlegges startet i løpet av kort tid (Tabell 1). For dosering og behandlingstid vises det til NOR-COVID 19 studien.**

Klorokin og hydroxyklorokin

Klorokin har vist seg å blokkere virusinfeksjon i SARS-CoV-2 infiserte celler i laboratoriestudier (Wang, 2020). Middelet antas å hindre virus i å invadere celler ved å øke pH i endosomer og hindre glycosylering av virale proteiner, samt hemme nukleinsyrereplikasjon (Fox, 1993). In vitro studier har også vist antiviral effekt mot SARS-CoV og MERS-CoV (Cortegiani 2020).

Klorokin og hydroxyklorokin er velkjente antimalariamidler som også har antiinflammatorisk effekt, og brukes i behandling av reumatoid artritt og SLE. Kinesiske retningslinjer anbefaler nå klorokinbehandling ved COVID 19 og viser til > 100 pasienter der man har sett mildere sykdomsforløp, men studiene er ikke publisert (Gao 2020). Varighet og dosering varierer i de mange upubliserte kliniske studiene i Kina som pågår (Cortegiani 2020). Hydroxyklorokin var mer potent enn klorokin i en nylig publisert kinesisk *in vitro* studie, og basert på resultat fra farmakokinetiske modeller som simulerte konsentrasjoner i lungevev, anbefalte forfatterne hydroxyklorokinsulfat i 5 dager: 400mg x 2 ladningsdose, deretter 200mg x 2 i 4 dager, totalt 2.4 g. (Yao W, 2020).

Tyve franske COVID-19 pasienter ble behandlet med hydroxyklorokinsulfat 200mg x 3 daglig i 10 dager, og virusfrihet dag 6 ble sammenliknet med 16 ubehandlede historiske kontroller i en ikke-randomisert studie (Gautret 2020). Seks av 26 inkluderte pasienter startet behandling men ble lost to follow up: Tre innlagt ICU, 1 døde dag 3, 1 forlot sykehuset og 1 seponerte grunnet kvalme. Seks av 20 hydroxyklorokinsulfat-behandlede pasienter fikk i tillegg azitromycin. Dag 6 var PCR fra nasofarynx negativ hos alle pasientene behandlet med hydroxyklorokin + azitromycin (n=6/6), hos 8/14 (57%) pasienter behandlet med kun hydroxyklorokin og 2/16 (13%) ubehandlede kontrollpasienter.

Det er viktig å understreke at klinisk effekt og anbefalt dosering og varighet av klorokin/hydroxyklorokin i behandling av COVID-19 inntil videre er ukjent. Medikamentet har lang halveringstid og kan forårsake retinopati, forlenget QT-tid og kardiomyopati. Azitromycin kan også gi forlenget QT-tid. Total dose hydroxyklorokinsulfat i den franske pilotstudien var 6 g, sammenliknet med totalt 2 g som vi har erfaring med fra malariabehandling. I Norge er hydroxyklorokinsulfat (Plaquenil) tilgjengelig som tablett (200mg), men Statens Legemiddelverk har nylig innført rasjonering på dette legemiddelet grunnet hamstring (SLV 16.3.2020: <https://legemiddelverket.no/nyheter/legemiddelverket-innforer-rasjonering-av-plaquenil>). **I Norge vil hydroxyklorokin inngå som en av behandlingsarmene i til NOR-COVID 19 studien, som planlegges startet i løpet av kort tid (Tabell 1). For dosering og behandlingstid vises det til til NOR-COVID 19 studien.**

Lopinavir/ritonavir, eventuelt i kombinasjon med ribavirin

Lopinavir/ritonavir har vært i klinisk bruk i om lag 20 år for behandling av HIV. Middelet virker gjennom å hemme HIV-virusets protease. Vedrørende coronavirus er det påvist *in vitro* aktivitet av lopinavir mot både SARS-CoV og MERS-CoV, dog moderate effekter i de konsentrasjoner som kan forventes å oppnås i klinisk bruk (Chan 2013). Det er også gjort dyrestudier med SARS-CoV og MERS-CoV. Det ble i 2004 publisert resultater fra en åpen studie med lopinavir/ritonavir i kombinasjon med ribavirin til pasienter med SARS-CoV sammenliknet med historiske kontroller som kun fikk ribavirin. Man fant betydelig reduksjon i ARDS, dødelighet og virusmengde hos de som fikk lopinavir/ritonavir (Chu 2004). Det pågår også kliniske studier for behandling av MERS-CoV med lopinavir/ritonavir, men ingen er publisert.

På bakgrunn av dette er lopinavir/ritonavir gitt til SARS-Cov-2 pasienter i mange land, både med og uten ribavirin. Det finnes noen kasusistiske meddelelser om god klinisk effekt fra Kina, og det er flere randomiserte studier pågående i Kina. En er helt nylig publisert; en randomisert åpen studie med 200 pasienter hvor halvparten fikk lopinavir/ritonavir versus standard-of-care. Det var ingen forskjell i mortalitet, øvrige kliniske endepunkter eller virus clearance (Cao 2020).

Lopinavir/ritonavir inngår som en av armene i WHO studien. Basert på både *in vitro* data som trekker noe tvil om man vil oppnå tilstrekkelig høy nok konsentrasjon med tanke på antiviral effekt samt den nylig publiserte randomiserte studien virker lopinavir/ritonavir kanskje noe mindre attraktivt, men middelet kan fortsatt anses som potensielt klinisk virksomt inntil flere data foreligger. Anbefalt dose er 2 tabletter x 2 (200 mg/50 mg per tablett). Ved bruk av lopinavir/ritonavir må en være oppmerksom på en rekke interaksjoner med andre legemidler. Samtidig bruk av ribavirin synes mindre aktuelt, og inngår heller ikke i de fleste kliniske studiene mot SARS-CoV-2. Bruk av ribavirin synes lite aktuelt av to grunner: 1. Det er motstridende resultater ved bruk av ribavirin mot andre coronavirus, og 2. Den vanlige bivirkningen anemi er svært ugunstig for alvorlig sykepasienter på respirator.

Favipiravir

Favipiravir er utviklet som et legemiddel mot influensa, og fungerer som en kjedeterminator for inkorporering av viralt RNA (Jordan, 2018). Favipiravir har et bredt spektrum av anti-RNA-virusaktiviteter *in vitro* og er effektivt i dyremodeller med ulike RNA-virus (Jordan, 2018). National Medical Products Administration of China har i februar 2020 godkjent anvendelse av Favipiravir for COVID-19 (SARS-CoV-2). Favipiravir har ifølge pressemeldinger fra kinesiske myndigheter vist effekt i ved behandling av mild sykdom (n=340), med milde bivirkninger, men hadde ingen sikker effekt i en japansk studie av 70-80 pasienter med alvorlig sykdom (The Guardian, 18.3.2020, <https://www.theguardian.com/world/2020/mar/18/japanese-flu-drug-clearly-effective-in-treating-coronavirus-says-china>). Favipiravir er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge, og anses per 24.03.2020 ikke å være et aktuelt middel for innlagte pasienter i Norge.

ACE-hemmer og angiotensin reseptor blokkere

ACE2 er reseptor for SARS-CoV2, og oppreguleres ved bruk av ACE hemmere og angiotensin reseptor blokkere. Det har derfor vært hevdet at disse medikamentene er ugunstige ved COVID-19 sykdom. Budskapet har blitt spredt i sosiale medier og har skapt betydelig uro. Den europeiske kardiologi foreningens hypertensjonsutvalg har gått ut mot påstanden og anfører at den savner vitenskapelig fundament, og det finnes ingen dokumentasjon på skadelig effekt av medikamentene ved COVID-19 sykdom. Pasienter oppfordres til å kontinuere sin ACE hemmer og angiotensin reseptor blokkere. Enkelte dyre-eksperimentelle studier kan tyde på at disse medikamentene tvert imot kan ha en lungebeskyttende effekt, men det finnes ikke humane data, og således ingen kliniske implikasjoner for bruk på denne indikasjonen: [https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.escardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang).

Immunmodulerende behandling

Covid-19, SARS og MERS er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere sykkelighet. Klinisk kan dette presentere seg med et ARDS-lignende bilde ledsaget av systemisk inflammasjon. Immunmodulerende behandling har til hensikt å bremse denne skadelige immunaktiveringen uten å hindre eradikasjon av viruset. Behandlingen er aktuell for følgende pasienter:

- Alvorlig sykdom, i praksis intensivpasienter (unntatt intravenøse immunglobuliner).
- Fremskredet sykdom, sjelden aktuelt første dager av infeksjonen.
- Andre infeksjoner utelukket eller under kontroll
- Vedvarende feber eller forhøyede inflammasjonsparametre (CRP >100, ferritin >1000) uten opplagt forklaring.

Ved SARS er det overhyppighet av et inflammatorisk syndrom kalt hemofagocytisk lymfocytose (HLH) men vi vet foreløpig ikke om dette er tilfelle ved Covid-19 (Mehta 2020). HLH er en svært alvorlig tilstand med feber, splenomegali, cytopenier, høy ferritin, høye triglyserider, lav fibrinogen og hemofagocytose i benmarg men alle kriterier trenger ikke være tilstede. HLH krever aggressiv immundempende behandling og det bør konsulteres med avdelinger som har erfaring med dette. Det foregår en rekke studier knyttet til immunmodulerende behandling av Covid-19 og de mest aktuelle medikamentene er oppsummert i tabell 3. Ta gjerne kontakt med avdelinger som har erfaring med denne type behandling hvis dette blir aktuelt.

Tabell 3. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Interferon	In vivo		Cytopenier, feber	Ja
Tocilizumab		In vivo	Cytopenier	Ja
Anakinra	In vitro		Lokale reaksjoner	Ja
IVIG	In vivo (ARDS)		Overfølsomhet, tromboser	Ja
Steroider	In vivo	In vivo	Økt infeksjons tendens	Ja

Intravenøse immunglobuliner: vurder substitusjon hos pasienter med IgG <5 g/L

Intravenøse immunglobuliner (IVIG) kan brukes både til substitusjonsbehandling ved hypogammaglobulinemi og som immunmodulator ved en rekke immunmedierte tilstander. Det kan være aktuelt å korrigere lav IgG for å beskytte mot bakterielle ko-infeksjoner og dette bør gjøres tidlig i forløpet (eksempelvis engangdose Panzyga 0,4 g/kg). Det er ikke vist at høydose IVIG gitt over flere dager har effekt ved ARDS (Prohaska 2018).

Kortikosteroider: Motstridende opplysninger om nytte/skade, ikke anbefalt av WHO

Kortikosteroider har en bred og kraftig immundempende effekt som kan være nyttig ved overaktivering av immunsystemet men svekker i større grad enn andre immunmodulerende medikamenter forsvaret mot mikrober. Bruk av kortikosteroider ved ARDS er omstridt men anbefales vanligvis ikke (Griffiths 2019, Villar 2020, Zhou 2020). Ved COVID-19 komplisert med ARDS foreligger det en observasjonell studie med funn av redusert risiko for død hos pasienter som fikk kortikosteroider (Wu 2020). Meta-analyse fra SARS-CoV studier kan imidlertid tyde på mer skade enn nytte, i form av både steroidrelaterte bivirkninger og redusert kontroll på viremi i pasienter som fikk steroider (Russell 2020). Surviving Sepsis Campaign anbefaler ikke steroider ved COVID-19 uten ARDS, men gir en svak anbefaling for bruk av steroider hos COVID-19 pasienter med ARDS (Alhazzani 2020). WHO anbefaler ikke bruk av steroider ved COVID-19 (WHO 2020). Unntaket vil være der kortikosteroider inngår i annen behandling som astma, KOLS og refraktær hypotensjon ved sepsis.

Anakinra: Interleukin-1 blokkering med lite bivirkninger og kort virketid

Anakinra (Kineret(R)) er en interleukin-1 reseptor blokker med godkjent indikasjon for revmatoid artritt og periodiske febersyndromer. Interleukin-1 er et sentralt cytokin i patogenesen ved ARDS og sannsynlig også COVID-19 (Raymondos 2012, Liu 2020, Alosaimi 2020). Anakinra settes subkutant og kan gi kraftige lokale reaksjoner men har i praktisk bruk ellers lite bivirkninger og kort halveringstid. Anakinra vil inngå i en italiensk studie på COVID-19.

Tocilizumab: Interleukin-6 reseptor blokkering med potensiale

Tocilizumab (RoActemra (R)) er en interleukin-6 reseptor blokker med godkjent indikasjon for blant annet revmatoid artritt og cytokinfrigjøringsyndrom ved CAR-T behandling. Interleukin-6 er sentralt cytokin i patogenesen ved ARDS, inkludert ved SARS, MERS og COVID-19, og CRP er en god markør for serumnivået (Chen 2010, Alosaimi 2020, Cheng 2020, Wu 2020). En liten observasjonsstudie har vist bedring av kliniske symptomer, oksygenbehov og fallende inflammasjonsparametre etter behandling med tocilizumab hos alvorlig syke Covid-19 pasienter (Xu 2020). Tocilizumab kan gi cytopenier men tolereres vanligvis godt. Tocilizumab (og søster-medikamentet sarilumab) skal inngå i planlagte amerikanske studier på COVID-19.

Interferoner: Potensielt kraftige medikamenter med uavklart effekt

Interferon-alfa og interferon-beta har viktige antivirale egenskaper og vil potensielt kunne styrke forsvaret mot COVID-19 uten at dette så langt er vist i kliniske studier. Interferon-gamma er et pro-inflammatorisk cytokin som spiller en sentral rolle ved både ARDS og HLH. Emapalumab (Gamifant (R)) er et antistoff mot interferon-gamma som nå inngår i en italiensk studie på COVID-19.

Referanser.

1. Alhazzani W, Hylander Møller M, Arabi YM. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). This article has undergone peer-review and has been accepted for co-publication in the Journals Critical Care Medicine (CCM) and Intensive Care Medicine (ICM).
2. Alosaimi B, Hamed ME, Naeem A, et al. MERS-CoV infection is associated with downregulation of genes encoding Th1 and Th2 cytokines/chemokines and elevated inflammatory innate immune response in the lower respiratory tract. *Cytokine*. 2020 Feb;126:154895. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154895. Epub 2019 Nov 6.
3. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al. 2020. Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *Mbio* 2020 March/April 2018 Volume 9 Issue 2 e00221-18.
4. Anderssen PI, Ianevski A, Lysvand H, et al. 2020. Discovery and development of safe-in man broad-spectrum antiviral agents. *International Journal of Infectious Diseases* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.02.018>
5. Bassetti M, Castaldo N, Carmelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Oct;20(14):1711-8.
6. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Eng J Med* 2020; (online ahead of print).
7. Chan JFW, Chan KH, Kao RYT et al. Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus *J Infect* 2013 67: 606-616
8. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004 Mar; 59(3): 252-256. doi: 10.1136/thorax.2003.012658
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giaratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care*. 2020 Mar 10. pii: S0883-9441(20)30390-7. doi: 10.1016/j.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print]
10. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Abstract english. 2020. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 2020 Feb 20; 43(0);43(0):E019. doi: 10.3760/cma.j.issn.10010939.2020.0019. [Epub ahead of print]
11. Fox RI. Mechanism of action of hydroxychloroquine as an antirheumatic drug. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Oct;23(2 Suppl 1):82-91.
12. Gao J, Tian Z, Yang X. 2020. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends* 2020; (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01047
13. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Gotte M. 2020. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent polymerase from Middle East Respiratory Syndrome coronavirus. *J Biol Chem* 2020, DOI: 10.1074/jbc.AC120.013056.
14. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, Barrett N, Blackwood B, Boyle A, Chee N, Connolly B, Dark P, Finney S, Salam A, Silversides J, Tarmey N, Wise MP, Baudouin SV. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019 May 24;6(1):e000420. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000420. eCollection 2019. PubMed PMID: 31258917; PubMed Central PMCID: PMC6561387.
15. Han HJ, Lieu JW, Yu H, Yu XJ. 2018. Neutralizing Monoclonal Antibodies as Promising Therapeutics against Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Viruses* 2018, 10(12), 680; <https://doi.org/10.3390/v10120680>.
16. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
17. Jordan PC, Stevens SK, Deval J. 2018. Nucleosides for the treatment of respiratory RNA virus infections. *Antivir Chem Chemother* 2018; 26: doi: 10.1177/2040206618764483
18. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Feb 17:105924.
19. Leneva IA, Russell RJ, Boriskin YS, Hay AJ. 2009. Characteristics of arbidol-resistant mutants of influenza virus: implications for the mechanism of anti-influenza action of arbidol. *Antiviral Research*. 81 (2): 132-40. doi:10.1016/j.antiviral.2008.10.009.
20. Li G, De Clercq E. 2020. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery* 2020. doi:10.1038/d41573-020-00016-0.
21. Liu J, Zheng X, Tong Q, Li W, Wang B, Sutter K, Trilling M, Lu M, Dittmer U, Yang D. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020 May;92(5):491-494. doi: 10.1002/jmv.25709. Epub 2020 Feb 21. Review. PubMed PMID: 32056249.
22. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 16. pii: S0140-6736(20)30628-0. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 32192578.
23. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Jr., Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *The New England journal of medicine*. 2019 Dec 12;381(24):2293-303.

24. Prohaska S, Schirner A, Bashota A, Körner A, Blumenstock G, Haeberle HA. Intravenous immunoglobulin fails to improve ARDS in patients undergoing ECMO therapy. *J Intensive Care*. 2018 Feb 26;6:11. doi: 10.1186/s40560-018-0278-8.eCollection 2018. PubMed PMID: 29497534; PubMed Central PMCID: PMC5827994.
25. Raymondos K, Martin MU, Schudlach T, Baus S, Weillbach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury*. 2012 Feb;43(2):189-95.doi: 10.1016/j.injury.2011.05.034. Epub 2011 Jun 23. PubMed PMID: 21703617.
26. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.
27. SheahanTP, Sims AC, Graham RL, et al 2017. Broad-spectrum antiviral GS-5734 inhibits both epidemic and zoonotic coronaviruses. *Sci Transl Med*. 2017 Jun 28;9(396). pii: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
28. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. 2020. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Jan 10;11(1):222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
29. Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and antiinflammatory treatments. *Lancet Infect Dis* February 2020, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30132-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30132-8).
30. Travis K, Warren TK, Wells J, et al. 2014. Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. doi:10.1038/nature13027.
31. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al; dexamethasone in ARDS network. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar;8(3):267-276. doi:10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7. PubMed PMID: 32043986.
32. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020 Feb 4.
33. WHO. Master Protocol. A Multi-centre, Adaptive, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Clinical Trial of the Safety and Efficacy of Investigational Therapeutics for the Treatment of COVID-19 in Hospitalized Patients.2020.
34. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected [https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publicationsdetail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus(ncov)-infection-is-suspected)
35. Wu Z and McGoogan J. 2020. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020 Feb 24. doi: 10.1001/jama.2020.2648. [Epub ahead of print].
36. Xu, Xiaoling,Han, Mingfeng,Li, Tiantian,Sun, Wei,Wang, Dongsheng,Fu, Binqing,Zhou, Yonggang,Zheng, Xiaohu,Yang, Yun,Li, Xiuyong,Zhang, Xiaohua,Pan, Aijun,Wei, Haiming.(2020). Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients with Tocilizumab.[ChinaXiv:202003.00026] <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026v1> [last accessed 10MAR2020]
37. Yao TT, Qian JD, Zhy WG et al. 2020. A Systematic Review of Lopinavir Therapy for SARS Coronavirus and MERS Coronavirus—A Possible Reference for Coronavirus Disease-19 Treatment Option *J Med Virol* 2020 Feb 27 doi 10.1002/jmv.25729 (online ahead of print).
38. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 2020 Mar 9. pii: ciaa237. doi: 10.1093/cid/ciaa237. [Epub ahead of print]
39. Zhang Q, Wang Y, Q Ci, Shen L, Li J. Clinical trial analysis of 2019-nCoV therapy registered in China. *J Med Virol* 2020 28 February doi: 10.1002/jmv.25733
40. Zhou Y, Fu X, Liu X, Huang C, Tian G, Ding C, Wu J, Lan L, Yang S. Use of corticosteroids in influenza-associated acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Feb 20;10(1):3044. doi: 10.1038/s41598-020-59732-7.