

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

26.05.2020

V2.0

Norsk forening for infeksjonsmedisin (NFIM)

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

- Koordinator: Marius Trøseid (oppnevnt av NFIM)
- AHUS: Jan Erik Berdal
- HUS: Kristine Mørch
- SUS: Børge Gjøre
- 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 og endringer fra forrige versjon

Det er per i dag, 26.05.2020, ingen etablert spesifikk behandling for COVID-19 infeksjon. Siden vi publiserte den første versjonen av dette dokumentet (24.03.2020) har det kommet nye retningslinjer fra både WHO (WHO, Clinical Management of COVID-19, 2020) og IDSA (IDSA guidelines, 2020) som fraråder bruk av antivirale og immunmodulerende midler utenfor rammene av randomiserte studier. En preliminær rapport fra den første store randomiserte studien med remdesivir er publisert og viser moderat effekt på tid til klinisk bedring, men ingen signifikant effekt på overlevelse (Beigel, NEJM 2020). Det er også publisert en stor observasjonell studie på bruk av klorokin og hydroksyklorokin med og uten samtidig bruk av makrolider, som ikke viser noen behandlingseffekt av disse medikamentene, men derimot økt dødelighet og økt forekomst av ventrikulære arytmier (Mehra, Lancet 2020). Det foregår nå flere store studier av ulike antivirale og immunmodulerende midler. Inntil resultatene av disse studiene foreligger, er denne type behandling å oppfatte som utprøvende behandling, og er ikke anbefalt brukt utenfor randomiserte studier.

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 terapimuligheter. Fokus i dette dokumentet, og mandatet fra NFIM, er å gi en oppdatert oversikt over antivirale og immunmodulerende medikamenter som er inkludert i ulike behandlingsstudier av COVID-19. Grunnet den akutte situasjonen i pandemiens tidlige fase har vi kun inkludert et fåtall legemidler i de første versjonene av dokumentet, og en systematisk kunnskapsoppsummering (som GRADE) er ikke blitt gjennomført. Vi har lagt vekt på større randomiserte og observasjonelle fagfellevurderte studier, og mindre vekt på det store antall mindre ukontrollerte studier som ennå ikke har gjennomgått vanlig fagfellevurdering. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. Støttebehandling, behandling av ko-infeksjoner, antikoagulasjon og komplikasjoner som ARDS og annen organsvikt er ikke tatt med i dette dokumentet, men er omtalt i WHO sine retningslinjer (WHO, Clinical Management of COVID-19, 2020). Dokumentet vil gi en oversikt over pågående COVID-19 studier i Norge, aktuelle antivirale legemidler (tabell 1) og immunmodulerende terapi (tabell 2).

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.

Flere norske sykehus deltar nå i den WHO-koordinerte behandlingsstudien WHO Solidarity (WHO Master protocol, 2020), hvor den norske delen NOR-Solidarity (EudraCT 2020-000982-18) ledes av Professor Pål Aukrust, OUS. Dette er en åpen adaptiv studie med flere behandlingsarmer. I den norske delen av studien er det foreløpig igangsatt tre armer: Remdesivir, hydroksyklorokin eller standard behandling.

Grunnet studien som rapporterte mulig overdødelighet ved bruk av klorokin og hydroksyklorokin (Mehra, Lancet 2020), er hydroksyklorokin-armen foreløpig stanset i påvente av at data på inkluderte pasienter i denne og andre store studier blir analysert og konkludert. Remdesivir-armen er planlagt fullført til man har data på harde endepunkter.

Antivirale midler

Det finnes et stort antall antivirale midler med dokumentert effekt på ulike 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 1.

Tabell 1. Oversikt over aktuelle antivirale midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelig i Norge
Remdesivir (GS-5734)	In vitro og dyremodeller	Stor RCT	Bivirkninger sammenliknbart med placebo	Gjennom RCT
Klorokin og Hydroxyklorokin	In vitro	Observasjonell stor studie. Liten RCT	Økt risiko for ventrikulære arrytmier	Ja
Lopinavir/r	In vitro og dyremodeller	Liten RCT	Stor andel får gastrointestinale bivirkninger	Ja
Interferon beta og ribavirin	In vitro	Liten RCT	Usikker bivirkningsprofil	Ja
Favipiravir	Nei	Liten open label studie	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). Middelet 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 det 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).

De første resultater fra en RCT ble publisert i Lancet i april (Wang Y, Lancet 2020). Studien hadde 237 pasienter og pasientene ble randomisert 2:1 til enten remdesivir eller placebo. Ingen sikker klinisk effekt av RDV ble påvist, men resultatene er usikre grunnet færre pasienter i studien enn planlagt, og dermed lav statistisk styrke. Det var en numerisk reduksjon i tid til klinisk bedring i RDV-armen.

En nylig publisert foreløpig rapport fra en placebo-kontrollert RCT med >1000 pasienter randomisert 1:1 i regi av NIH i USA viste at RDV reduserte tid til klinisk bedring fra 15 til 11 dager, og ga en ikke-signifikant reduksjon i mortalitet fra 11.9% til 7.1% (Beigel, NEJM 2020). Kun 3 pasienter i RDV-gruppen og 2 pasienter i placebogruppen er fulgt så lenge som 30 dager. Flere data for oppfølging over tid trengs derfor, og vil bli publisert senere. Bivirkningsprofilen i remdesivirgruppen var sammenliknbar med standard of care, og det var ingen overhyppighet av forventede bivirkninger som hypotensjon og transaminaseøkning.

Det er i tillegg publisert data fra compassionate use (Grein, NEJM 2020), men resultatene er vanskelige å tolke grunnet manglende kontrollarm. Oppsummert må resultatene fra de publiserte studiene oppfattes som usikre, slik at det er for tidlig å trekke noen sikker konklusjon.

I USA har FDA for kort tid siden gitt middelet en såkalt Emergency Use Authorization (EUA). Dette innebærer ingen formell vanlig godkjenning som legemiddel, men gir tillatelse til bruk utenfor kliniske studier til sykehusinnlagte pasienter. I Norge er remdesivir kun tilgjengelig som en av behandlingsarmene i NOR-Solidarity studien, og denne behandlingsarmen vil fortsette til man har data på harde endepunkter. For dosering og behandlingenslengde vises det til NOR- Solidarity studien.

Klorokin, hydroxyklorokin og makrolider

Klorokin (CQ) og hydroxyklorokin (HCQ) brukes i behandling av malaria og autoimmune sykdommer, og har vist seg å hemme SARS-CoV-1, MERS-CoV, og SARS-CoV-2 in vitro (Wang, 2020, Cortegiani 2020).

Kinesiske retningslinjer anbefalte tidlig i COVID-19 pandemien CQ ved COVID 19, og viste til flere upubliserte studier der man angivelig hadde observert mildere sykdomsforløp med ulike doseringer av CQ og HCQ (Gao 2020, Cortegiani 2020, Yao W, 2020). Flere små, til dels ikke-kontrollerte studier har senere vist motstridende resultater (Gautret, Int J of Antimicrob Agents 2020; Gautret, Travel Medicine and Inf Dis 2020; Borba JAMA 2020), og det har vært bekymring knyttet til spesielt høye doser av CQ og HCQ i kombinasjon med makrolider da man har observert økning i QT-tid og fare for ventrikulære arytmier (Borba, JAMA 2020).

Denne bekymringen ble bekreftet i en stor internasjonal registerstudie (n = 95 032) på bruk av CQ og HCQ (n = 14 888), som ikke viser noen behandlingseffekt av disse medikamentene, men derimot signifikant økt dødelighet og økt forekomst av ventrikulære arytmier, spesielt ved samtidig bruk av makrolider (Mehra, Lancet 2020).

Azitromycin har på grunn av generell antiinflammatorisk effekt tidligere vært forsøkt i behandling av alvorlig MERS-CoV, uten effekt på overlevelse (Arabi 2019).

I Norge har HCQ inntil nylig inngått som en av behandlingsarmene i NOR-Solidarity studien. Denne behandlingsarmen er nå midlertidig stanset grunnet mulig overdødelighet ved bruk av CQ og HCQ

(Mehra, Lancet 2020), og inntil data fra NOR-Solidarity og andre randomiserte er analysert, frarådes bruk av hydroksylorokin og klorokin ved COVID-19 infeksjon.

Lopinavir/ritonavir, interferon-beta og 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 sammenlignet med historiske kontroller som kun fikk ribavirin. Man fant betydelig reduksjon i ARDS, dødelighet og virusmengde hos de som fikk lopinavir/ritonavir (Chu 2004).

På bakgrunn av dette er lopinavir/ritonavir gitt til SARS-Cov-2 pasienter i mange land, både med og uten ribavirin. En randomisert åpen studie med 200 pasienter hvor halvparten fikk lopinavir/ritonavir versus standard-of-care viste ingen forskjell i mortalitet, øvrige kliniske endepunkter eller virus clearance (Cao 2020). Studien hadde imidlertid for liten statistisk styrke til å kunne vise effekt på harde endepunkter, og ble avsluttet før planlagt grunnet tilgang til remdesivir.

Interferon beta har viktige antivirale egenskaper og mye tyder på SARS-Cov-2 er i stand til å nedregulere dette hos pasienten i den første fasen av sykdommen. Det kan derfor være et rasjonale for å tilføre interferon beta uten at dette foreløpig er vist å ha sikker effekt. En nylig publisert studie med 127 pasienter sammenliknet lopinavir/ritonavir i kombinasjon med interferon beta og ribavirin med lopinavir/ritonavir alene. Kombinasjonsgruppen (lopinavir/ritonavir/interferon beta/ribavirin) hadde raskere bedring i symptomer (NEWS score) og reduksjon i virusutskillelse enn de som fikk lopinavir/ritonavir alene, og bivirkningsprofilen var sammenlignbar i de to behandlingsarmene (Hung, Lancet 2020). Rundt 40% av studiedeltakerne hadde feber og/eller diare som delvis kan være relatert til henholdsvis lopinavir/ritonavir og interferon beta, men dette er vanskelig å vurdere uten en standard-of-care gruppe. Ingen av deltakerne utviklet hemolytisk anemi, som er et kjent problem ved ritonavirbehandling, sannsynligvis grunnet kort behandlingstid.

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 randomiserte studien (Cao 2020) virker lopinavir/ritonavir 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.

Lopinavir/ritonavir inngår som en av armene i WHO Solidarity studien, med og uten tillegg av interferon beta, men disse behandlingsarmene er foreløpig ikke startet i den norske delen av studien.

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). I en liten ikke-randomisert open-label studie, hvor favipiravir (n=35) ble sammenliknet med lopinavir/ritonavir (n=45), begge grupper med tillegg av inhalert interferon- α , var favipiravir-behandling assosiert med kortere tid til virusfrihet og bedring i billediagnostikk (Cai, Engineering 2020). Sammenliknet med lopinavir/ritonavir hadde favipiravir lite bivirkninger.

Favipiravir er foreløpig ikke tilgjengelig i Norge, og anses per 28.05.2020 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).

Konvalesentplasma

Plasma fra pasienter med gjennomgått COVID-19 vil i varierende grad inneholde nøytraliserende antistoff mot SARS-CoV2 og kan teoretisk brukes som behandling mot aktiv infeksjon. Behandlingsprinsippet er gammelt men har ikke vært testet ut i kontrollerte studier (IDSA guidelines, 2020). Vi vet derfor ikke om konvalesentplasma kan ha effekt ved COVID-19 og det pågår nå et arbeid for å etablere studier på dette i Norge. Norske blodbanker har begynt å tappe og fryse plasma fra blodgivere med gjennomgått COVID-19.

Immunmodulerende behandling

COVID-19, SARS og MERS er i alvorlige tilfeller kjennetegnet av kraftig immunaktivering som i seg selv kan bidra til ytterligere sykdom. 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. Det er publisert en rekke kasuistikker og noen observasjonsstudier som støtter denne formen for behandling, men **det er foreløpig ikke vist effekt i randomiserte kontrollerte studier. Behandlingen er derfor å regne som eksperimentell** og WHO anbefaler at behandlingen bare skjer i rammen av en studie (WHO, Clinical Management of COVID-19, 2020). Det er ingen pågående studier knyttet til denne behandlingen i Norge i dag, men dette kan raskt endre seg.

Det vil allikevel være enkeltpasienter der immunmodulerende behandling kan være verdt å diskutere:

- Alvorlig sykdom med få eller manglende tegn til bedring
- Fremskredet sykdom med lav eller ingen viremi
- 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 lymfohistocytose (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 2. Ta gjerne kontakt med avdelinger som har erfaring med denne type behandling hvis dette blir aktuelt.

Tabell 2. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
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

Tocilizumab: Interleukin-6 reseptor blokkering

Tocilizumab (RoActemra®) 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). Noen observasjonsstudier har vist positiv effekt av behandling med tocilizumab men det er ellers sparsomt med dokumentasjon på effekt (Xu 2020, Giambenedetto 2020, Ip 2020). Tocilizumab kan gi cytopenier men tolereres vanligvis godt. Tocilizumab (og søster-medikamentet sarilumab) skal inngå i planlagte amerikanske studier på COVID-19.

Anakinra: Interleukin-1 blokkering

Anakinra (Kineret®) 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 subkutan og kan gi kraftige

lokale reaksjoner men har i praktisk bruk ellers lite bivirkninger og kort halveringstid. Anakinra inngår nå i flere pågående behandlingsstudier, inkludert den store REMAP-CAP studien, og det er publisert noen retrospektive studier som angir lite bivirkninger (Cavalli 2020, Dimopolous 2020)

Intravenøse immunglobuliner

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 (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

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, Clinical Management of COVID-19, 2020). Unntaket vil være der kortikosteroider inngår i annen behandling som astma, KOLS og refraktær hypotensjon ved sepsis.

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.cyt.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 exonuclease. *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. Arabi, Deeb, Al-Hameed, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Inf Dis* 2019.
6. 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.
7. Beigel, Tomashek, Dodd, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary report. *New Eng J Med* 2020
8. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020
9. 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).
10. 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
11. 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
12. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano 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.jcrc.2020.03.005. [Epub ahead of print]
13. Di Giambenedetto S, Ciccullo A, Borghetti A, et al. Off-label Use of Tocilizumab in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. 2020 Apr 16
14. Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* (2020).
15. 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]
16. 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
17. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 20:105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949
18. Gautret P, et al. *Travel Medicine and Inf Dis* 2020
19. 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.
20. Grein, Ohmagari, Shin et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020
21. 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.
22. 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>.
23. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
24. Hung, Lung, Tso, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir–ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020.
25. IDSA guidelines, Infectious Diseases Society of America 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
26. Ip A, et al. Hydroxychloroquine and tocilizumab Therapy in Covid-19 patients – An observational study. Preprint
27. 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
28. Lai, Shih, Ko et al. 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.
29. 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.

30. 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.
31. 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.
32. Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.
33. 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.
34. 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.
35. Prohaska S, Schirmer 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.
36. Raymondos K, Martin MU, Schudlach T, Baus S, Weilbach 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.
37. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.
38. Sheahan TP, 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: eal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
39. 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.
40. 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).
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. WHO. Clinical management of COVID-19. May 2020.
46. 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].
47. 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]
48. 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).
49. 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]
50. 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
51. 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.