

Antivirale og immunmodulerende midler ved COVID-19

Oversikt over aktuelle behandlingsmuligheter for pasienter innlagt ved norske sykehus

16.10.2020

V6.0

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

WHO Solidarity-studien er nå publisert og viser ingen mortalitetsreduksjon av hydroksyklorokin, lopinavir/ritonavir, interferon-beta eller remdesivir hos sykehusinnlagte pasienter med Covid-19 (WHO Solidarity Trial Consortium, MedRxiv 2020). Resultatene står i kontrast til en nylig publisert NIH-ledet amerikansk studie som finner at remdesivir reduserer antall liggedøgn på sykehus (Beigel et al, NEJM 2020). WHO studien har imidlertid inkludert et betydelig større antall pasienter (n=11 266 totalt, n=2750 allokert til remdesivir) rekruttert fra rundt 30 ulike land inkludert Norge, og totalresultatet er svært robust.

Subgruppeanalyser fra WHO Solidarity viser entydig at remdesivir ikke har noen gunstig effekt blant respiratorbehandlede pasienter. Blant ikke-ventilerte pasienter viser effektestimatet enten ingen effekt eller en marginal relativ risikoreduksjon i dødelighet, men ingen reduksjon i antall pasienter som trenger respirator. I Norge har vi en lav absolutt risiko for død blant disse pasientene, og det er vanskelig å se for seg at remdesivir vil kunne ha en klinisk meningsfull effekt hos det store flertallet av sykehusinnlagte pasienter. NOR Solidarity har derfor avsluttet inklusjon til remdesivirarmen.

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. Målgruppen er sykehusleger med ansvar for behandling av innlagte COVID-19 pasienter. Dokumentet vil gi en oversikt over pågående COVID-19 studier i Norge, aktuelle antivirale legemidler (tabell 1) og immunmodulerende terapi (tabell 2).

Behandlingsstudier i Norge

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 ble det opprinnelig igangsatt tre armer: Remdesivir, hydroksyklorokin eller standard behandling, som nå er stanset grunnet manglende effekt. Det er planlagt snarlig oppstart av en ny behandlingsarm med acalabrutinib, en peroral Bruton`s tyrosin kinase hemmer som har immunmodulerende egenskaper.

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). 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	Motstridende funn i to store RCT	Bivirkninger sammenliknbart med placebo	Individuell søknad
Klorokin , hydroxyklorokin og makrolider	In vitro	Stor RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Økt risiko for ventrikulære arrytmier	Ikke aktuelt
Lopinavir/r	In vitro og dyremodeller	Stor RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Interaksjoner, gastrointestinale bivirkninger	Ikke aktuelt
Interferon beta og ribavirin	In vitro	Stor RCT: ingen klinisk effekt ved COVID-19	Usikker bivirkningsprofil	Ikke aktuelt
Favipiravir	Nei	Liten open label studie	Lite bivirkninger rapportert	Ikke aktuelt

Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir (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 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 musmodeller (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.

WHO Solidarity-studien er nå publisert og viser ingen mortalitetsreduksjon remdesivir hos sykehusinnlagte pasienter med Covid-19 (WHO Solidarity Trial Consortium, MedRxiv 2020). Resultatene står i kontrast til en nylig publisert NIH-ledet amerikansk studie som finner at remdesivir reduserer antall liggedøgn på sykehus (Beigel et al, NEJM 2020). WHO studien har imidlertid inkludert et betydelig større antall pasienter rekruttert fra rundt 30 ulike land inkludert Norge, og totalresultatet er svært robust.

Subgruppeanalyser fra WHO Solidarity viser entydig at remdesivir ikke har noen gunstig effekt blant respiratorbehandlede pasienter. Blant ikke-ventilerte pasienter viser effektestimater enten ingen effekt eller en marginal relativ risikoreduksjon i dødelighet, men ingen reduksjon i antall pasienter som trenger respirator. I Norge har vi en lav absolutt risiko for død blant disse pasientene, og det er vanskelig å se for seg at remdesivir vil kunne ha en klinisk meningsfull effekt hos det store flertallet av sykehusinnlagte pasienter. NOR Solidarity studien har derfor avsluttet inklusjon til remdesivirarmen.

I USA har FDA gitt remdesivir en såkalt Emergency Use Authorization (EUA), og det Europeiske legemiddelverket (EMA) har gitt legemiddelet en såkalt conditional marketing authorisation for behandling av COVID-19. Remdesivir har per i dag ikke har markedsføringstillatelse i Norge. Dersom man vurderer at enkeltpasienter tidlig i sykdomsforløpet kan profitere på remdesivirbehandling, er det opp til den enkelte lege å vurdere tilgjengelig kunnskap og eventuelt søke om registreringsfritak.

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 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).

I tillegg var det mye fokus på bivirkninger (QT-tid/arytmier). Denne bekymringen økte kraftig etter publisering av en stor internasjonal registerstudie på bruk av CQ og HCQ, som rapporterte økt dødelighet og økt forekomst av ventrikulære arytmier, spesielt ved samtidig bruk av makrolider (Mehra, Lancet 2020), men denne studien ble senere trukket da man ble reist tvil om datagrunnlaget.

En åpen randomisert studie publisert i juli, viste ingen klinisk effekt av hydroxyklorokin alene eller i kombinasjon med azitromycin ved mild til moderat COVID-19 (Cavalcanti, NEJM 2020). Dette funnet støttes av nylig publiserte rapporter fra den britiske RECOVERY-studien (Horby P, NEJM 2020), samt den nylig publiserte WHO Solidarity studien. *HCQ er ikke lenger ansett som et aktuelt legemiddel for behandling av COVID-19.*

Azitromycin har på grunn av generell antiinflammatorisk effekt, tidligere vært forsøkt i behandling av alvorlig MERS-CoV, uten effekt på overlevelse (Arabi 2019). *Azitromycin inngår som en av behandlingsarmene i RECOVERY-studien.*

Lopinavir/ritonavir

Proteasehemmeren Lopinavir (boostret med ritonavir) er et velkjent middel i behandling av HIV. Det er påvist *in vitro* aktivitet av lopinavir mot både SARS-CoV og MERS-CoV (Chan 2013). En studie der lopinavir/r og ribavirin ble sammenlignet med historiske kontroller som kun fikk ribavirin i behandling av SARS-CoV, viste betydelig reduksjon i ARDS, dødelighet og virusmengde hos de som fikk lopinavir/ritonavir (Chu 2004). På denne bakgrunn ble lopinavir/ritonavir tidlig forsøkt ved behandling ved Covid-19/SARS-CoV2 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. (Cao 2020).

Den britiske RECOVERY-studien kom den 29.06.2020 med en kunngjøring om manglende klinisk effekt av lopinavir/ritonavir (n=1696) ved COVID-19 (https://www.recoverytrial.net/files/lopinavir-ritonavir-recovery-statement-29062020_final.pdf).

Disse resultatene er nå publisert (RECOVERY Collaborative Group, Lancet 2020), og sammen med det negative resultatet fra WHO Solidarity-studien anses Lopinavir/ritonavir ikke som et aktuelt legemiddel for COVID-19.

Interferon-beta og ribavirin

Interferon-beta har antivirale egenskaper, og mye tyder på SARS-Cov- kan nedregulere dette i tidlig fase av sykdommen. Det kan derfor være et rasjonale for å tilføre interferon-beta. Dette er imidlertid foreløpig ikke vist å ha sikker effekt. En publisert studie med 127 pasienter sammenliknet kombinasjonen Interferon-beta, ribavirin og lopinavir/r med lopinavir/r alene. Interferon-gruppen hadde raskere bedring i symptomer og reduksjon i virusutskillelse. Bivirkningsprofilen var sammenlignbar i de to behandlingsarmene (Hung, Lancet 2020).

Interferon beta hadde imidlertid ingen gunstig effekt på mortalitet eller andre endepunkter i WHO Solidarity studien, og anses per i dag ikke som et aktuelt legemiddel for COVID-19.

Favipiravir

Favipiravir, primært utviklet av japanske Fujifilm mot influensa, har et bredt spektrum og er vist effektivt mot ulike RNA-virus i dyremodeller (Jordan, 2018). En nylig publisert studie viser også sannsynlig antiviral effekt mot COVID-19 *in vitro* (Shannon, Nat Communications 2020). Utover preprint-rapporter, observasjonelle studier samt en liten ikke-randomisert open-label studie som antyder noe effekt på tid til virusfrihet og bedring i billeddiagnostikk (Cai, Engineering 2020), foreligger ikke robuste data. India og Russland har godkjent favipiravir mot COVID-19. Legemiddelet er imidlertid ikke godkjent i Japan etter at Fujifilms egne studier har vært inkonklusive, og legemiddelet er ikke godkjent for behandling av COVID-19 i noe land i EU eller EØS. I Norge er Favipiravir kun tilgjengelig gjennom individuelle søknader, og er ikke anbefalt brukt mot COVID-19 <https://legemiddelverket.no/nyheter/favipiravir-som-mulig-behandling-av-covid-19>. *Vi anser per i dag ikke at Favipiravir er et aktuelt middel for innlagte COVID-19 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 bekymring for at disse medikamentene kunne være ugunstige ved COVID-19 sykdom. Det er kommet 3 store retrospektive studier som har undersøkt sammenheng mellom bruk av ACE hemmere, angiotensinreseptor blokkere og forløp og alvorlighetsgrad av COVID-19 (Mehra et al, Mancia et al, Reynolds et al, N. Engl J Med 2020). Studiene har ulikt design og ulike populasjoner, men ingen av dem finner noen sammenheng. Med begrensningene som ligger i retrospektivt design er det betryggende at alle 3 kommer til samme konklusjon. *Alle store kardiologiske foreninger er samstemte*

på at det ikke finnes dokumentasjon på skadelig effekt av disse medikamentene ved COVID-19 sykdom, og pasienter oppfordres til å kontinuere sin ACE hemmer og angiotensin reseptor blokker behandling.

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 tidligere ikke vært testet ut i kontrollerte studier (IDSA guidelines, 2020). Det foreligger nå en publisert kinesisk RCT med bruk av konvalesentplasma ved Covid-19 som viste lavere virustall men ingen bedring av kliniske endepunkt hos pasienter som fikk plasma (Li et al, JAMA 2020). Studien måtte avsluttes tidlig på grunn av mangel på pasienter og tilsvarende gjelder for flere andre studier med konvalesensplasma. Vi vet derfor ennå ikke om konvalesentplasma kan ha effekt også på kliniske endepunkt. Det pågår flere internasjonale studier med konvalesentplasma, inkludert RECOVERY-studien, og det planlegges også studier på dette i Norge.

USA har hatt omfattende bruk av konvalesentplasma under hele pandemien (>100 000 enheter gitt) og observasjonsstudier angir at medikamentet oppfattes som trygt (Joyner et al, JCI 2020; Joyner et al, Mayo Clin Proc 2020). Det meste har vært gitt utenom randomiserte kontrollerte forsøk og vurdering av effekt er derfor vanskelig. FDA har nå gitt konvalesentplasma en begrenset godkjenning (EUA) men denne godkjenningen er omdiskutert.

Norske blodbanker har begynt å tappe og fryse plasma fra blodgivere med gjennomgått COVID-19 og konvalesentplasma er tilgjengelig ved henvendelse til disse. *Pasienter som får konvalesentplasma vil bli tilbudt inklusjon i en observasjonsstudie i regi av blodbankene (NORPLASMA MONITOR).*

Spesifikke antistoffer

Flere produsenter lager nå spesifikke antistoff mot Covid-19 men det foreligger foreløpig ingen produkter med påvist klinisk effekt hos mennesker. RECOVERY-studien har nå inkludert ett slikt produkt i en behandlingsarm, og monoklonale antistoffer planlegges også i WHO Solidarity studien.

Immunmodulerende behandling

COVID-19 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. Det foregår en rekke studier knyttet til immunmodulerende behandling av Covid-19 og de mest aktuelle medikamentene er oppsummert i tabell 2.

Tabell 2. Oversikt over aktuelle immunmodulerende midler

Virkestoff	Data: SARS, MERS	Data: COVID-19	Sikkerhetsprofil	Tilgjengelighet
Steroider	In vivo	Stor RCT	Økt infeksjons tendens	Ja
Tocilizumab		RCT avbrutt	Cytopenier	Ja

Anakinra	In vitro	RCT pågående	Lokale reaksjoner	Ja
Tyrosin kinase hemmer		RCT planlagt	Cytopenier	Ja
IVIG	In vivo		Overfølsomhet, tromboser	Ja

Kortikosteroider

Den britiske RECOVERY studien viste nylig at dexametason i lave doser reduserte mortalitet hos COVID-pasienter som behandles på respirator eller med oksygentilførsel, men ikke hos pasienter uten respirasjonssvikt (Horby P, NEJM 2020). RECOVERY populasjonen har en betydelig større mortalitet sammenliknet med norske tall, og man har avventet metaanalyser for å kunne komme med behandlingsanbefalinger.

WHO har nå gitt ut retningslinjer om behandling med systemiske steroider ved COVID-19 (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>). Retningslinjene baserer seg på en metaanalyse av 7 RCT, inkludert RECOVERY, som viser en gevinst på overlevelse av steroidbehandling hos pasienter med alvorlig eller kritisk COVID-19, men ikke ved mild eller moderat sykdom (Sterne, JAMA 2020). Det skal nevnes at flere av de randomiserte studiene ble stoppet før planlagt etter at RECOVERY-studien ble publisert, og de fleste enkeltstudiene har derfor ikke selvstendig styrke til å vise behandlingseffekt av steroider (Sterne, JAMA 2020).

Alvorlig COVID-19 er i følge WHO sine retningslinjer definert som respirasjonssvikt med O₂-metning <90% eller respirasjonsfrekvens > 30/minutt eller bruk av aksessorisk respirasjonsmuskulatur, mens kritisk COVI-19 er intensivpasienter med ARDS, sepsis eller septisk sjokk (<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>). Disse grensene er ikke absolutte, og alvorlighetsgrad av respirasjonssvikt må også baseres på klinisk skjønn.

Behandlingsanbefalingen for disse pasientene er behandling med systemiske steroider i inntil 7-10 dager, hvor foreslått regime er dexametason 6 mg x1 iv./po., med hydrokortison 50 mg x3 iv., methylprednisolon 10 mg x4 iv. eller prednisolon 40 mg x1 po. som likeverdige alternativer (Lamontagne, BMJ 2020).

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) inngår nå i flere pågående behandlingsstudier på COVID-19. Produsenten Roche kom i sommer med en pressemelding vedrørende deres randomiserte studie Covacta: Studien viste ikke effekt på hverken det primære endepunkt «bedret klinisk status ved Covid-19 assosiert pneumoni» eller det sekundære endepunkt «mortalitet.» (<https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2020-07-29.htm>). Studien er fortsatt ikke formelt

publisert. Resultater fra flere randomiserte studier, blant annet fra Recovery-studien, må avventes før sikrere konklusjon om effekt kan trekkes.

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 subkutant 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. Det er publisert noen retrospektive studier som angir lite bivirkninger (Cavalli 2020, Dimopolous 2020), og en fransk studie viste redusert behov for respirator hos pasienter innlagt med alvorlig Covid-19 som fikk anakinra sammenlignet med historiske kontroller (Huet et al, Lancet Rheum 2020).

Tyrosin-kinase hemmere

Tyrosin-kinase hemmere brukes i behandling av både malign og autoimmun sykdom og kan ha potente immunmodulerende effekter. Flere tyrosin-kinase hemmere er nå under utprøving ved Covid-19. Acalabrutinib hemmer Brutons tyrosin kinase (BTK) som regulerer aktivering av makrofager og har vist lovende effekt på biokjemiske og kliniske parametre i en mindre ukontrollert studie (Roschewski et al, Science Immunology 2020). Acalabrutinib planlegges nå som en behandlingsarm i WHO Solidarity-studien.

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).

Referanser.

1. 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.
2. Anderssen PI, lanevski 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>
3. Arabi, Deeb, Al-Hameed, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Int J Inf Dis* 2019.
4. Bassetti M, Castaldo N, Camelutti A. Neuraminidase inhibitors as a strategy for influenza treatment: pros, cons and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Oct;20(14):1711--8.
5. Beigel, Tomashek, Dodd, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final report. *New Eng J Med* 2020 Oct 8. doi: 10.1056/NEJMoa2007764
6. Cai, Yang, Liu, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering* 2020
7. 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.
8. Cavalcanti et al. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019014?query=featured_home

9. 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
10. 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
11. 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.jccr.2020.03.005. [Epub ahead of print]
12. 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
13. Dimopoulos, G., de Mast, Q., Markou, N., et al, Favorable anakinra responses Covid-19 patients with secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Cell Host and Microbe* (2020).
14. 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]
15. 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
16. 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
17. Gautret P, et al. *Travel Medicine and Inf Dis* 2020
18. 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.
19. Grein, Ohmagari, Shin et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19 *N Engl J Med* 2020
20. 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.
21. 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>.
22. Hongzhou L. 2020. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019nCoV). *BioScience* 2020 (online ahead of print). DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
23. Horby P, et al. Dexamethasone in Hospitalized patients with Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
24. Horby P, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized patients with Covid-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. *MedRxiv* 2020 (preprint).
25. 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.
26. IDSA guidelines, Infectious Diseases Society of America 2020. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
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. Joyner, M.J., et al., Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020.
29. Joyner, M.J., Bruno, K.A., Klassen, S.A., Kunze, K.L., Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin. Proc.*, 2020. In press.
30. 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.
31. Lamontagne F, et al. A living WHO guideline on drugs for COVID-19. *BMJ* 2020.
32. 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.
33. 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.
34. Li, L., 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.
35. 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.
36. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin–angiotensin–aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2431-2440.
37. Mehra, Desai, Ruschitzka, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of Covid-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020.

38. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2007621.
39. 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.
40. 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.
41. Prohaska S, Schirmer A, Bashota A, Körner A, Blumenstock G, Haerberle 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.
42. Raymonds 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.
43. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19. *Lancet* 2020. Oct 5.
44. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382:2441-2448.
45. Roschewski et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe Covid-91. *Sci Immunol*. 2020 Jun 5;5(48):eabd0110
46. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* Vol 395 February 15, 2020.
47. Shannon A, et al. Rapid incorporation of Favipiravir by the fast and permissive viral RNA polymerase complex results in SARS-CoV-2 lethal mutagenesis. *Nature Communications* 2020.
48. 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: eaal3653. doi: 10.1126/scitranslmed.aal3653.
49. 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.
50. Stebbing J, Phelan A, Grifin I, et al. 2020. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory 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).
51. Sterne, Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Meta-analysis. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2770279>
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for COVID-19; interim WHO SOLIDARITY trial results. *MedRxiv* 2020 <https://doi.org/10.1101/2020.10.15.20209817>
57. WHO. Clinical management of COVID-19. May 2020.
58. 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].
59. 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]
60. 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).
61. 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]
62. 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
63. 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.