

## COVID-19 藥物治療發展

鄒宗珮<sup>1\*</sup>、蘇家彬<sup>2</sup>

### 摘要

面對新興傳染病的流行，除了非藥物介入措施(nonpharmaceutical intervention)外，有效的藥物可以減緩疫情傳播與降低衝擊，是疫苗問世之前的重要武器。COVID-19 的藥物治療研究，初期利用以往治療其他冠狀病毒感染症(SARS、MERS)的經驗為基礎而進一步發展，包括 remdesivir、hydroxychloroquine/chloroquine、lopinavir/ritonavir 與 interferon 等藥物，為疫情至今 SARS-CoV-2 抗病毒藥物治療研究之主流。根據最新大型隨機臨床試驗研究結果，臺灣食品藥物管理署已於 5 月 30 日有條件核准 remdesivir 藥品輸入，核定適應症為重度 SARS-CoV-2 感染症。

Hydroxychloroquine/chloroquine 雖在初期小型研究中有清除病毒的效果，但較大規模回溯性研究則發現使用 hydroxychloroquine 並無法降低 SARS-CoV-2 感染患者的死亡或插管風險，甚至可能造成病患出現副作用。低劑量類固醇(dexamethasone)則被發現可降低 SARS-CoV-2 感染病患死亡率，為目前實證基礎最強的治療選擇。在尚未有更新治療實證出現前，醫療人員應避免受片段或誇大的訊息影響，而應根據最佳的證據，在符合倫理且病患知情同意的情況下使用試驗性治療，政府與學界也應系統性地收集病患的治療資訊，才能有效分析利用這些寶貴的治療經驗。

**關鍵字：**SARS-CoV-2、新興傳染病、治療、臨床試驗、大流行

2019 年底出現於中國湖北省武漢市的不明原因肺炎群聚，在數個月內迅速蔓延為全球大流行。截至 2020 年 7 月 7 日止，全球已累積超過 1,100 萬名確診病例與 53 萬名患者死亡。因著檢驗技術的進步，造成此次疫情的 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)病毒在一月初即已成功完成分離，也加速診斷與治療的進展。

面對新興傳染病，除了傳統的非藥物介入措施(nonpharmaceutical interventions)，如個人防護、維持個體距離、停班停課與減少集會等手段外，藥物治療與有效疫苗仍是不可或缺的武器。由於疫苗開發牽涉較複雜的病毒株篩選與臨床試驗流程，往往無法在短期內問世，因此在疫苗尚未普及前，若能找到有效藥物降低傳播、重症或死亡，將可顯著減緩疫情並降低其對公共衛生與醫療體系之衝擊。

<sup>1</sup> 衛生福利部疾病管制署新興傳染病整備組

投稿日期：2020 年 07 月 17 日

<sup>2</sup> 衛生福利部疾病管制署預防醫學辦公室

接受日期：2020 年 07 月 17 日

通訊作者：鄒宗珮<sup>1\*</sup>

DOI：10.6524/EB.202008\_36(16).0003

E-mail：tsungpei@cdc.gov.tw

本文首先簡介新興傳染病出現時治療藥物之選用策略，詳細說明 coronavirus disease 2019 (COVID-19) 疫情至今抗病毒藥物發展之進程。除了彙整現階段實證以外，並對大流行期間藥物開發與使用歷程進行討論與反思。

## 一、新興傳染病治療藥物選用策略

新興傳染病的藥物治療，初期常利用以往治療類似病毒感染症的經驗為基礎而進一步發展。和 SARS-CoV-2 同為冠狀病毒屬(coronaviridae)的 SARS-CoV 與 Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 曾造成多次疫情，雖目前尚無經隨機臨床試驗認證的標準療法，但曾被用於治療的藥物包括多種抗病毒藥物(ribavirin, lopinavir/ritonavir, remdesivir)、干擾素(interferon- $\alpha$ , interferon- $\beta$ )、病患恢復期血清、單株或多株抗體等。在疫情初期時，均曾被視為可能對 SARS-CoV-2 有效之候選藥物[1]。

在抗病毒藥物的篩選方面，當病毒被成功分離後，即可利用其進行體外(in vitro)試驗，評估各種藥物對該病毒的半數有效劑量(concentration for 50% of maximal effect,  $EC_{50}$ )並比對人體藥物動力學資料，若在建議劑量下血液或組織藥物濃度可達  $EC_{50}$ ，則顯示該藥物用於臨床治療可能有效。在人工智慧技術不斷進步的現在，亦可透過人工智慧(artificial intelligence, AI)系統建立的藥物篩選平台篩選出對新興病毒可能有效的藥物，此種方法之優勢在於可短時間內篩選大量藥物[2]。以上兩種方法均利用已上市或開發中之藥物作為資料庫，因這些藥物起初適應症並非該類新興病毒，因此可視為藥物再利用(drug repurposing/repositioning)。相較於全新的藥物，再利用之藥物已累積相當程度之臨床使用經驗與安全性評估結果，臨床接受度較高，但仍需經隨機對照試驗才可證實其對此次新興傳染病是否有療效。

首篇針對 SARS-CoV-2 病毒的體外試驗中，測試了包括 ribavirin、penciclovir、nitazoxanide、favipiravir、chloroquine 與 remdesivir 對 SARS-CoV-2 的抑制效果。發現  $EC_{50}$  最低的兩種藥物為 remdesivir( $EC_{50}=0.77$  uM)與 chloroquine ( $EC_{50}=1.13$  uM)[3]。因此，remdesivir、chloroquine 與前述曾被用於治療 SARS 與 MERS 的 lopinavir/ritonavir 與 interferon 等藥物，自此成為 SARS-CoV-2 抗病毒藥物治療研究之主流。除了抗病毒藥物之外，其他可能對於治療疾病有幫助的相關藥物，也是科學家研究的對象。在本篇文章完成時，全球有數百個臨床試驗正同時進行，亟欲證明何種藥物才是最佳治療。以下將針對其中數種重要的治療藥物，詳細介紹其實證基礎與研究進展。

## 二、Remdesivir 用於治療 COVID-19 之現階段實證

### (一) 藥物機轉與以往使用經驗

Remdesivir 為一種 RNA 聚合酶抑制劑(RNA polymerase inhibitor)，藉由抑制病毒 RNA 複製而達到抗病毒效果，須採靜脈注射，原用於伊波拉病毒的治療。在 2019 年底發表對於治療伊波拉病毒的隨機臨床試驗

結果中，remdesivir 的效果雖不如另兩種新藥 MAb114 與 REGN-EB3，但在 175 名用藥病患中並無嚴重不良反應，顯示安全性無虞[4]。但在此次疫情前，remdesivir 並未取得任何一國之上市許可，仍為研發中藥物。

## (二) COVID-19 治療相關研究實證

Remdesivir 使用於 COVID-19 病患的臨床經驗最早來自恩慈療法，53 名使用 remdesivir 之嚴重肺炎程度（未使用氧氣時  $SpO_2 \leq 94\%$ ）以上病患中，68% 用藥後氧氣需求下降[5]。首篇隨機對照研究則由中國發表，158 名接受 remdesivir 治療之嚴重肺炎程度以上病患，相較於 78 名標準治療組，收案第 28 天時臨床改善率(65% vs 58%)與死亡率(11% vs 15%)差異均未達統計顯著[6]。研究同時檢驗病患呼吸道病毒量之變化，發現 remdesivir 並無法加速病毒清除(viral clearance)。雖此研究沒有振奮人心的結果，但因中國疫情趨緩，本研究並未達原定收案人數即停止，可能影響統計效力。

隨後首個大型多國隨機臨床試驗(Adaptive COVID-19 Treatment Trial, ACTT)結果發表。該研究於全球 60 餘國收案，比較使用 remdesivir 治療是否加速患者臨床恢復，但未評估病毒學指標[7]。治療組與對照組分別收案 541 與 522 名患者，其中約九成達嚴重肺炎以上程度。治療組達臨床恢復之天數中位數顯著短於對照組（11 天 vs 15 天， $p < 0.05$ ），兩組收案後 14 天死亡率亦有差異，但未達統計顯著(7.1% vs 11.9%)。分組分析發現，收案時需用氧氣但未插管之病患若使用 remdesivir，臨床改善比例有顯著上升；其他疾病嚴重度病患族群雖可見改善趨勢，但可能受限於個案數不足，並無統計顯著差異。即便如此，本研究仍是首次有大規模隨機對照實驗證實藥物對 COVID-19 患者之具體療效。

基於以上實證，日本於 2020 年 5 月 7 日核發 remdesivir 藥物許可證，為全球第一個核發許可證的國家。為使我國病患需要時可取得藥物，臺灣食品藥物管理署亦於 5 月 30 日有條件核准 remdesivir 藥品輸入，核定適應症為重度 SARS-CoV-2 感染症，包括未使用吸氧治療下的  $SpO_2 \leq 94\%$ 、需使用吸氧治療、機械式呼吸器，或裝上體外循環機(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)的患者，且須執行上市後風險管理計畫，執行國內患者登錄，並於一年內補齊相關資料。

## 三、Hydroxychloroquine/chloroquine 用於治療 COVID-19 之現階段實證

### (一) 藥物機轉與以往使用經驗

氯奎寧(Chloroquine)是治療瘧疾與風濕免疫疾病的常用藥物，在體外試驗發現 chloroquine 對 SARS-CoV-2 有很低的  $EC_{50}$  後[3]，由於其價格低廉、易於取得，且已累積相當程度的臨床使用經驗，因此被期待為可廣泛用於治療 SARS-CoV-2 感染。氫氯奎寧(Hydroxychloroquine)是 chloroquine 的衍生物，兩者作用機轉相似，但 hydroxychloroquine

產生副作用機率較低，後續體外試驗也證實針對 SARS-CoV-2，hydroxychloroquine 具有與 chloroquine 相似或更低的 EC<sub>50</sub>[8]。因此，後續臨床研究大多以 hydroxychloroquine 為治療藥物。

Hydroxychloroquine/chloroquine 其作用於 SARS-CoV-2 感染的可能機轉包括抑制病毒進入細胞、改變細胞內溶體(lysosome)酸鹼值以抑制病毒複製，同時也可調節免疫反應[9]。藥物常見副作用除腸胃不適外，高劑量使用時有造成視網膜病變，亦可能造成心律不整，甚至死亡。

## (二) COVID-19 治療相關研究

Hydroxychloroquine 用於治療 COVID-19 患者的第一篇臨床研究由法國在 2020 年 3 月間發表。該研究僅納入 36 名病患，結果顯示使用 hydroxychloroquine 者較早清除病毒，若同時併用 azithromycin，則病毒清除更快[10]。雖非隨機對照試驗且研究方法有許多限制，但此結果刊出之後，全球各地類似研究紛紛展開，亟欲證明此種療法對病毒清除、住院、重症或死亡之療效。

2020 年 4 月開始，雖有小規模隨機試驗發現 hydroxychloroquine 可能使症狀較快緩解[11]，但較大規模回溯性研究則發現，使用 hydroxychloroquine 並無法降低 COVID-19 感染患者的死亡或插管風險[12]。即使在用統計方法校正病患收案時嚴重程度、年齡與潛在疾病等可能的干擾因子後，用藥仍無法降低死亡或插管之風險。有些研究甚至顯示使用 hydroxychloroquine，或 hydroxychloroquine 加上 azithromycin 的病患，其死亡或發生心臟停止(cardiac arrest)的風險較高[13,14]。同時，不同國家的研究均發現，使用 hydroxychloroquine 之病患約有 5%–19% 產生 QTc 延長之副作用，若同時併用 azithromycin，則 QTc 延長比例可高達 21%–33%[15–17]。因此，各界對 hydroxychloroquine 的真正療效開始產生疑慮。

2020 年 5 月 22 日，知名期刊 Lancet 刊登一篇多國多中心資料庫研究，此篇號稱納入超過九萬名病患的回溯性研究顯示，不論使用 hydroxychloroquine、chloroquine 與是否併用 azithromycin 等 macrolide 類藥物，在校正可能干擾因子後，用藥組之死亡風險均顯著高於對照組。但研究刊登之後，隨即引發學術界對此研究資料來源與蒐集方法是否符合倫理規範的質疑，期刊編輯處因此在 6 月 3 日刊登聲明，要求作者提供原始資料供獨立委員會審查，由於作者團隊無法提出研究原始資料，Lancet 在 6 月 5 日撤回此篇論文[18]。截至目前為止，並未有任何其他科學證據顯示 hydroxychloroquine 或 chloroquine 能夠有效治療 COVID-19。

## 四、低劑量類固醇(dexamethasone)用於治療 COVID-19 之現階段實證

### (一) 藥物機轉與以往使用經驗

由於其抗發炎效果，類固醇常被用於感染症的治療，特別是針對病程後期的免疫風暴(cytokine storm)。但由於類固醇用於 SARS 與 MERS 治療經驗顯示其無法降低病患死亡率、住院天數或加護病房住院率，因此全身性類固醇在 COVID-19 疫情初期，並非建議的標準療法[19]。此外，由於其免疫抑制效果，類固醇還被發現會延遲 MERS 病患病毒清除[20]。

## (二) COVID-19 治療相關研究

由英國牛津大學團隊主導的 Randomised Evaluation of COVID-19 therapy (RECOVERY) 臨床試驗，是一個多中心隨機對照臨床試驗。該試驗在英國收案實驗室確診 COVID-19 的病患，隨機分配於標準治療組或給與 lopinavir/ritonavir、dexamethasone、hydroxychloroquine、azithromycin 其中之一，統計其全死因死亡率。在 2020 年 6 月初發表 dexamethasone 組的研究結果，發現 2,104 名使用 6mg dexamethasone 治療十天的病患，相較於 4,321 名標準治療組，其 28 天全死因死亡率分別為 21.6% 與 24.6%，差異達統計顯著[21]。若依病患收案時嚴重程度分類，則發現對於收案時未使用氧氣之病患，dexamethasone 使 28 天死亡率上升，但未達統計顯著。對收案時已使用氧氣或插管使用呼吸器之病患，dexamethasone 則顯著降低死亡率，前者下降 20%，後者則可下降 35%。年齡分層分析亦顯示相同結果。

此研究為迄今唯一證實藥物可降低 COVID-19 病患死亡率的隨機臨床對照研究。研究團隊在短時間內收集大量個案，並經由科學方法提供藥物治療的高強度證據殊為難得，亦為全球科學界面對往後新興傳染病疫情時極有效率的模範。Dexamethasone 的優勢在於供應無虞且價格低廉，以國內健保藥價為例，每人份十天療程僅需百餘元，尤其利於在醫療資源有限的國家廣泛使用。在此研究結果出爐之後，包括美國 National Institute of Health 在內的治療指引隨即更新，將 dexamethasone 列為需使用氧氣或插管病患的建議療法[22]。本研究所使用的類固醇劑量較其他類似研究為低，亦與敗血症時的建議劑量不同，是否因藥物特性、作用機轉、劑量、病患狀況或使用時機等因素造成效果的差異仍待更多研究。但在短期內，可能少有其他研究可對於 dexamethasone 的療效提供與 RECOVERY 試驗證據力相仿的實證。

## 五、其他藥物與療法概述

### (一) Lopinavir/ritonavir

Lopinavir/ritonavir 為兩種病毒蛋白酶抑制劑(protease inhibitor)之複方藥物，臨床常用於 HIV 病患治療。由於其抑制 RNA 病毒之特性，亦曾被用於治療 MERS-CoV 與 SARS-CoV 感染病患，目前仍在進行中之 MERS 隨機對照臨床試驗即是以 lopinavir/ritonavir 搭配 interferon 作為治療組處方[23]。也因此，lopinavir/ritonavir 是最早被用於治療 SARS-

CoV-2 感染的藥物之一。首個隨機臨床試驗結果於 2020 年 3 月中由中國發表，99 名接受 lopinavir/ritonavir 治療者與 100 名標準治療組相比，臨床改善與病毒清除率並無差異[24]。

在 MERS-CoV 與 SARS-CoV 感染病患的小規模觀察性研究中，曾採用 lopinavir/ritonavir 與 ribavirin 或 interferon 合併使用之策略[25]。香港大學近期對 COVID-19 輕症病患進行之開放性隨機試驗中，治療組病患使用 lopinavir/ritonavir、ribavirin 與 interferon-beta，相較於僅使用 lopinavir/ritonavir 之對照組病患，治療組臨床改善較快，也較早達病毒清除[26]。作者認為由於 COVID-19 在發病早期病毒量最高，併用多種藥物除可能更有效抑制病毒外，也可減緩抗藥性病毒株出現。但由於此研究僅收案百餘名病患，仍需更大規模研究以確認此處方是否可廣泛應用。另 interferon 需皮下注射給藥，亦降低治療之方便性。

## (二) 恢復期血清(convalescent plasma)

由於痊癒患者恢復期血清中具有 SARS-CoV-2 抗體，因此注射恢復期血清亦可能具有治療效果。但由於來源有限、難有標準化製程與劑量等因素，目前尚未被廣泛使用。僅有的隨機對照研究由中國團隊發表，共 52 人使用恢復期血清，51 人採用標準治療。兩組 28 天時達臨床改善比例(51.9% vs 43.1%)與死亡率(15.7% vs 24.0%)差異均未達統計顯著。雖分層分析發現，嚴重肺炎病患使用恢復期血清治療，達臨床改善比例顯著較標準治療為高(91.3% vs 68.2%)，但危及生命病患則無差異(20.7% vs 24.1%)[27]。恢復期血清確實的療效尚待更大規模研究證實。

## (三) IL-6 抑制劑與其他免疫製劑

由於許多 SARS-CoV-2 感染重症病患體內細胞激素(cytokine)明顯升高，因此使用細胞激素抑制劑可能藉由降低細胞激素濃度而改善免疫風暴，達到治療效果[26]。已上市並可能用於 COVID-19 病患治療的免疫製劑包括 IL-6 抑制劑 (Tocilizumab, Sarillumab, Siltuximab 等)、JAK 抑制劑 (Baricitinib, Sunitinib 等)、IL-1 抑制劑(Anakinra)、TNF-alpha 抑制劑 (Adalimumab)等，其中目前臨床個案數最多的是 IL-6 抑制劑。有一個小規模觀察性研究顯示在標準支持性療法(standard of care)外加上 IL-6 抑制劑，可使病患臨床症狀與肺部影像學改善；但其他研究卻顯示病患除 IL-6 值明顯下降外，臨床改善程度並不明顯[28]。由於缺乏大規模對照研究，目前各國治療指引對免疫抑制劑之使用態度均趨保守，僅限於對傳統治療反應不佳之病患，或需在臨床試驗情境下使用。

## 六、結語

由於醫學、公共衛生與科技的進步與資訊交流的透明化，面對此波二十一世紀至今最大規模的全球性新興傳染病疫情，全球學界已在短短六個

月內累積相當程度的治療實證，支持或推翻某些藥物對治療 COVID-19 患者的效果。雖然醫療人員在面對未有標準治療的新興病毒感染時，在拯救生命的使命感之下，無不絞盡腦汁嘗試使用各種可能的藥物治療病患，但不論是新藥或藥物再利用，唯有大規模隨機對照試驗才能提供最有證據力的治療建議，也才符合病患的最大利益。

自疫情開始至今，最明顯的例子莫過於 hydroxychloroquine/chloroquine，此藥物在初期被視為神藥，甚至出現國家領導人在缺乏相關實證基礎下，公開推廣人民自行服用此藥物預防或治療疾病，造成部分民眾服用後出現併發症，隨後也出現相關論文無法提出資料來源而遭撤回的插曲[18]。這些例子再次提醒科學界，在渴望尋求最佳療法的同時，切勿忘記研究倫理與治療病患的初衷。期刊編輯單位對文章的審查應更加謹慎，讀者也應保持獨立思考的能力，方能判斷研究方法與結論是否經得起考驗。

在面對此次 COVID-19 全球大流行時，醫療人員應避免受片段或誇大的訊息影響，而應根據最佳的證據，在符合倫理且病患知情同意的情況下使用試驗性治療。政府與學界也應思考如何建立快速研究平台，系統性地以符合倫理規範的方法收集每一位病患的治療資訊，並即時分析與公開結果，才能使每位病患用健康換得的寶貴治療經驗不致枉費(Make every case count)。

## 參考文獻

1. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection is suspected - Interim guidance. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO\\_MERS\\_Clinical\\_15.1\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/178529/WHO_MERS_Clinical_15.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y&ua=1).
2. Richardson P, Griffin I, Tucker C, et al. Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease. *Lancet* 2020; 395: E30–E31.
3. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020; 30: 269–71.
4. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, et al. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293–303.
5. Grein J, Ohmagari D, Shin G, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2327–36.
6. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569–78.
7. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; NEJMoa2007764.

8. Liu J, Cao R, Xu M, et al. Hydroxychloroquine, a less toxic derivative of chloroquine, is effective in inhibiting SARS-CoV-2 infection in vitro. *Cell Discov* 2020; 6: 16.
9. Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1667–70.
10. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949.
11. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID-19: an open-label, randomized, controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849.
12. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2411–8.
13. Magagnoli J, Narendran S, Pereira F, et al. Outcomes of hydroxychloroquine usage in United States veterans hospitalized with Covid-19. *Med* 2020; doi: 10.1016/j.medj.2020.06.001.
14. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020; 323(24): 2493–502.
15. Chorin E, Dai M, Shulman E, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med* 2020; 26: 808–9.
16. Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT Interval Prolongation Associated With Use of Hydroxychloroquine With or Without Concomitant Azithromycin Among Hospitalized Patients Testing Positive for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; e201834.
17. Bessière F, Rocchia H, Delinière A, et al. Assessment of QT Intervals in a Case Series of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection Treated With Hydroxychloroquine Alone or in Combination With Azithromycin in an Intensive Care Unit. *JAMA Cardiol* 2020; e201787.
18. Mehra MR, Ruschitzka F, Patel AN. Retraction—Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020; 395: 1820.
19. WHO. Clinical management of COVID-19—Interim guidance. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>.
20. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197(6): 757–67.



21. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.06.22.20137273>.
22. NIH. The National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel Provides Recommendations for Dexamethasone in Patients with COVID-19. Available at: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/dexamethasone/>.
23. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon- $\beta$ 1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials* 2020; 21: 8.
24. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir–Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787–99.
25. Hung IF, Lung KC, Tso EY, 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; 395(10238): 1695–704.
26. Daniel BC, Tia MS, Phong TL, et al. Countermeasures to COVID-19: Are immunomodulators rational treatment options — a critical review of the evidence. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa219.
27. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; e2010044.
28. Gritti G, Raimondi F, Ripamonti D, et al. IL-6 signalling pathway inactivation with siltuximab in patients with COVID-19 respiratory failure: an observational cohort study. medRxiv 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.20048561>.