

Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review

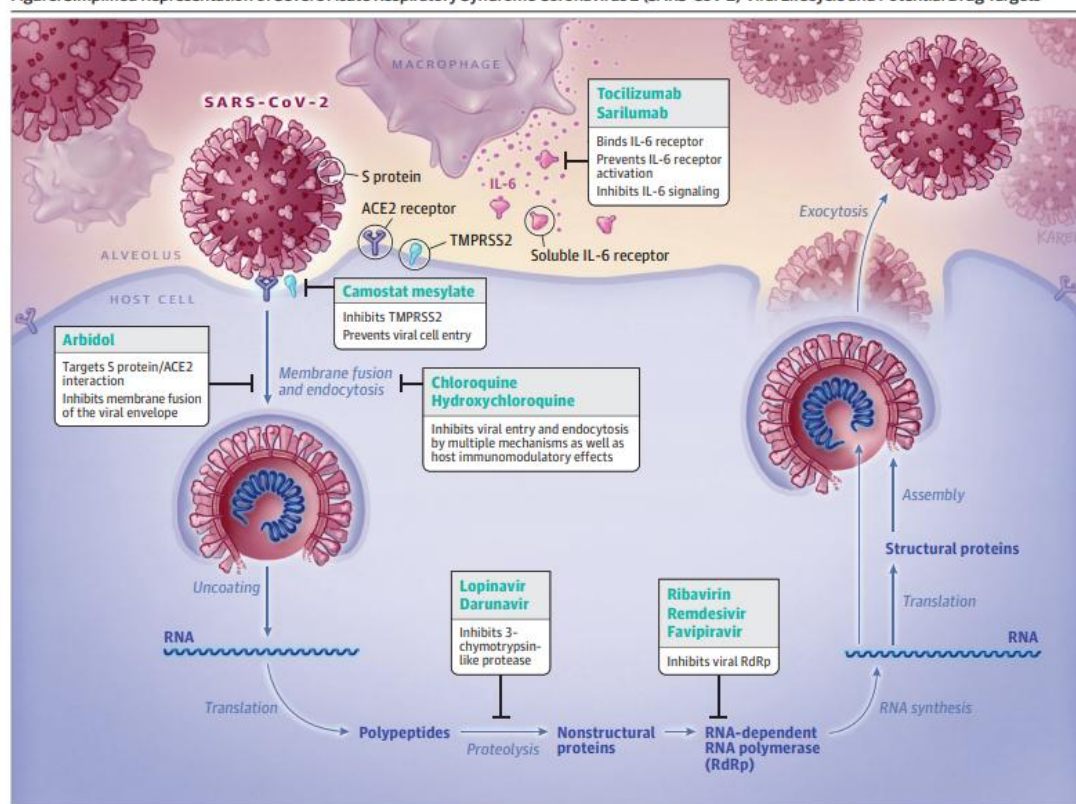
Methods

using PubMed to identify relevant English-language articles published through March 25, 2020. 1315 total articles, no RCTs

SARS-CoV-2: Virology and Drug Targets

single-stranded RNA-enveloped virus

Figure. Simplified Representation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Viral Lifecycle and Potential Drug Targets



Review of Selected Repurposed Drugs

以前用來治療 SARS 和 MERS 的藥物可能是治療 COVID-19 的候選藥物

Chloroquine and Hydroxychloroquine:

1. 一直以來用來治療瘧疾、SLE、RA，目前無 high-quality evidence 證實其功效，來自中國的新聞發布會報導，chloroquine 已成功用於治療 100 多例 COVID-19 病例，近期法國 open-label nonrandomized study (36 cases)，每 8 小時口服 200 毫克 hydroxychloroquine 可以改善病毒學清除率。
2. 這些 paper 的 limitation 都是樣本數過少，目前有一些 RCTs 正在進行中，both chloroquine and hydroxychloroquine examining their role in COVID-19 treatment
3. 治療 COVID-19 的劑量: chloroquine 500 mg orally once or twice daily;

Hydroxychloroquine (400mg orally daily for SLE), loading dose of 400 mg twice daily for 1 day followed by 200 mg twice daily (仍需更多研究佐證此劑量)

4. 藥物副作用: QTc prolongation, hypoglycemia, neuropsychiatric effects, and retinopathy;一般認為在懷孕期間使用氯喹和羥氯喹是安全的

Lopinavir/Ritonavir 和其他抗反轉錄病毒藥物

1. Lopinavir/ritonavir(FDA 認證用來對抗 HIV 的藥)，在體外實驗中，藉由抑制 3-chymotrypsin-like protease (3CL-protease)來對抗 coronaviruses。
2. 對於 Lopinavir/ritonavir 用在 SARS/MERS 治療的 systematic review 目前不多(大部分是 SARS)，關於 SARS 的臨床研究表示可以降低死亡率和插管率。
3. 所以要用 Lopinavir/ritonavir 的話，對於病毒複製高峰的時間點(一開始的 7-10 天)掌握很重要，太晚使用對臨床結果是沒有好處的。
4. 目前使用 lopinavir/ritonavir 對 COVID-19 的報告大部分都是 case reports、small retrospective 和 nonrandomized cohort studies，不過最近有一篇報告是 open-label RCT，比較 lopinavir/ritonavir 和 standard care，在 199 位 COVID-19 的病人上：symptom onset 到 randomization 的中位數天數是 13 天，兩組沒有差異，primary outcome(臨床症狀緩解的時間)兩組相似(16 days [IQR, 13-17] vs 16 days [IQR,15-17]; hazard ratio [HR], 1.31 [95% CI, 0.95-1.85]; P = .09).，而且，病毒清除和 28 天死亡率沒有顯著差異。雖然 delayed treatment 可以拿來解釋 lopinavir/ritonavir 沒效，不過這篇研究也有分析 12 天內接受治療的病患，臨床症狀改善的時間沒有比較短。
5. 所以雖然現在還有更多 RCT 在做，但目前資料認為 lopinavir/ritonavir 對於 COVID-19 的治療並不突出。
6. 目前常用劑量是 400mg 或 100 BID 用到 14 天，不過要注意 drug-drug interactions(上圖)，副作用包括腸胃道症狀(噁心嘔吐)和肝毒性，在 COVID-19 的病患上因為感染或使用多種藥物加劇症狀。
7. 其他 antiretrovirals 還沒有用在 COVID-19 感染的人的臨床資料，不過中國有在做 darunavir/cobicistat 的 RCT。

Ribavirin

1. 一種 guanine 類似物，抑制病毒的 RNA-dependent RNA polymerase，對於 SARSCoV 的體外實驗效果有限、且需要高劑量才能抑制病毒的複製。目前沒有證據顯示吸入會比腸吸收和靜脈注射還要好。(對於 respiratory syncytial virus 也是)
2. 對於用在 SARSCoV-2 的臨床資料很少，之前有 systematic review，30 篇有 26 篇對 SARS 的治療沒有定論(甚至還有 hematologic and liver toxicity)，對 MERS 的治療沒有比較好。
3. Ribavirin 會造成 dose-dependent 的 hematologic toxicity(像 hemolytic anemia)，

目前已知有致畸胎性。

4. 結論是如果要用的話，combine 使用會比較好。

其他抗病毒藥

1. Oseltamivir, neuraminidase 的抑制劑，用來治療流感，沒有體外抗 SARSCoV-2 的紀錄，在 COVID-19 的治療沒有角色。
2. Umifenovir(Arbidol), 作用在 S protein/ACE2 interaction, 抑制細胞和病毒融合，在中國和俄羅斯已經通過用來預防流感，也因為對 SARS 的體外實驗結果拿來用在 COVID-19 的病人。對流感是 200mg 口服 Q8H，目前還沒有什麼研究報告，中國有正在進行 RCT。

其他非抗病毒藥

1. Interferon- α and - β 已經有用在 nCoV 的研究，像是 interferon- β 用在 MERS，大部分報告都是合併 ribavirin and/or lopinavir/Ritonavir 使用，和其他的藥物相似的是，delayed treatment 會降低治療效果；不過動物實驗和體外實驗不相符，目前不建議使用在 SARSCoV-2，目前在人體或動物實驗上不建議用來治療 COVID-19，
2. Nitazoxanide，驅蟲藥，體外實驗可以對抗 MERS 和 SARS-CoV-2，目前還需要更多研究。
3. Camostatmesylate，在日本用來治療胰臟炎，抑制 TMPRSS2 阻斷病毒進入肺部細胞，同樣需要更多研究。
4. 目前 guidelines 建議已經使用上面的藥的話就繼續使用。

Review of Select Investigational Drugs

1. Remdesivir, 是 monophosphate prodrug，是 active C-adenosine nucleoside triphosphate 的類似物。可以對抗 RNA 病毒，像是 Coronaviridae and Flaviviridae。對 Ebola 病毒的 EC50 很低，在體外實驗對 SARS-CoV-2 的 EC50 and EC90 values of 0.77 μ M and 1.76 μ M。在安全和藥代動力學方面，IV 給藥 3mg 到 225mg 沒有肝腎毒性的證據，目前劑量是給 200-mg loading，之後每天 100 mg，不過不建議用在 GFR<30 mL/min. 的人，用在治療 COVID-19 上已有成功案例，Clinical trials 正在進行中，目前還沒 FDA-approved。
2. Favipiravir，是一種 purine nucleotide 衍生物，會抑制 RNA polymerase，停止病毒複製，臨床資料都是用在流感和伊波拉，EC50 對不同病毒不一樣，COVID-19 比較高，loading: 2400mg to 3000mg every 12 hours \times 2 doses，maintenance dose :1200mg to 1800mg every 12 hours，半衰期 5H，對 COVID-19 的報告有限。

Adjunctive Therapies

三個: corticosteroids, anticytokine or immunomodulatory agents, and immunoglobulin

corticosteroids

降低肺的免疫反應，降低 ARDS，壞處是延長病毒清除時間和增加二次感染的機會，雖然用在 COVID-19 病人的報告很少，但是可以參考其他造成肺部問題的病毒，2019 metaanalysis 增加 mortality 風險、二次感染風險，corticosteroids 有淺在性的傷害而且還沒有證據有好處。

anticytokine or immunomodulatory agents

單株抗體對抗 inflammatory cytokines 或先天免疫，避免免疫系統太過激烈，造成肺部傷害，對抗 IL-6 的單株抗體理論上可以減少免疫反應，Tocilizumab，FDA 核准來治療 RA、cytokine release syndrome，目前已有小規模研究，已經有一些 RCTs 在進行，這個藥已經加入中國的治療 guidelines。

Sarilumab，另一種 IL-6 receptor antagonist，已經有 amulticenter,double-blind, phase 2/3trial for hospitalized patients with severe COVID-19 研究在做，其他像 bevacizumab、fingolimod、eculizumab 也是研究中。

Immunoglobulin Therapy

- Convalescent plasma 或 hyperimmune immunoglobulins
- 這個治療理論是根據使用康復病人的血清抗體可能對抗病毒跟已經被病毒感染的細胞。
- 2009 年，一篇前瞻性研究，93 位 H1N1 流感病人，其中 20 位接受 convalescent plasma 治療，跟沒有的做比較，發現 mortality 下降(20% vs 45%, P= 0.01)
- 理論上，血清治療在感染最初的 7-10 天可以得到益處
- 目前最初發表的研究的是在中國，五個接受 convalescent plasma 治療的 COVID-19 病人
- 另外一篇也是中國武漢發表的，使用劑量 0.3-0.5/g/kg/day 持續五天的血漿治療。
- 2020.3.24 FDA 發布指引要求緊急測試新藥應用跟篩驗 COVID-19 病人的血漿

- 疫苗還是會有效且長期的方式，研發至少需要 12-18 個月。

Current clinical experience and recommendations

- 大部分發表的臨床試驗都來是中國跟受疫情影響的國家，所以從提供的圖表、選擇偏差、測試、治療方式來解讀致死率 (case-fatality rates) 要小心
- Table 2 從較早發表的案例統整出臨床嚴重程度、並發症、治療、臨床結果

Table 2. Summary of Treatment and Clinical Outcomes From Early COVID-19 Clinical Series

Source	Huang et al, 2020 ⁹¹	Chen et al, 2020 ⁹²	Wang et al, 2020 ⁹¹	Yang et al, 2020 ⁹³	Young et al, 2020 ⁹⁴	Kujawski et al, 2020 ⁹⁶	Guan et al, 2020 ⁹⁵
Study setting and region	Wuhan Jinyintan Hospital, China (12/16/19-1/2/20)	Wuhan Jinyintan Hospital, China (1/1/20-1/20/20)	Zhongnan Hospital, Wuhan, China (1/1/20-1/28/20)	Wuhan Jinyintan Hospital, China (12/24/19-1/26/20)	4 Singapore hospitals (1/23/20-2/3/20)	US-confirmed cases (1/20/20-2/5/20)	National Chinese cases (12/19/19-1/29/20)
No. of patients	41 Hospitalized	99 Hospitalized	138 Hospitalized	52 (All ICU)	18 Hospitalized	12 (Only 7 hospitalized)	1096 Hospitalized
Age, median (IQR), y	49 (41-58)	Mean (SD), 55.5 (13.1)	56 (42-68)	Mean (SD), 59.7 (13.3)	47 (31-73)	53 (21-68)	47 (35-58)
Sex, No. (%)							
Male	30 (73)	67 (68)	75 (54)	35 (67)	9 (50)	8 (67)	637 (58)
Female	11 (27)	32 (32)	63 (46)	17 (33)	9 (50)	4 (33)	459 (42)
ICU status/ complications, No. (%)	ICU: 13 (32); ARDS: 12 (29); MI: 5 (12); AKI: 3 (7); shock: 3 (7); secondary infection: 4 (10)	ICU: 23 (23); ARDS: 17 (17); AKI: 3 (3); shock: 4 (4); VAP: 1 (1)	ICU: 36 (26); ARDS: 27 (20); MI: 10 (7.2); arrhythmia: 23 (17); AKI: 5 (3.6); shock: 12 (8.7)	ICU: 52 (100); ARDS: 35 (67); MI: 12 (23); AKI: 15 (29); bacterial infection: 8 (15)	ICU: 2 (11); ARDS: 0 (0); secondary bacterial infection: 0 (0)	ICU: 1 (8); culture-positive secondary bacterial infection: 0 (0)	ICU: 55 (5); ARDS: 37 (3.4); AKI: 6 (0.5); shock: 12 (1.1)
Treatments, No. (%)							
Supportive care	NIV/HFNC: 10 (24); MV: 2 (5); ECMO: 2 (5); KRT: 3 (7)	NIV: 13 (13); MV: 4 (4); ECMO: 3 (3); KRT: 9 (9)	NIV: 15 (10.9); MV: 17 (12); ECMO: 4 (2.9); KRT: 2 (1.5)	NIV: 29 (56); MV: 22 (42); ECMO: 6 (12); KRT: 9 (17)	Supplemental oxygen: 6 (33); MV: 1(6)	Supplemental oxygen: 4 (33)	Oxygen: 454 (41); NIV: 56 (5); MV: 25 (2); ECMO: 5 (0.5); KRT: 9 (0.8)
Specific agents	Antivirals (oseltamivir): 38 (99); antibacterials: 41 (100); corticosteroids: 9 (22)	Antivirals (oseltamivir, ganciclovir, or lopinavir/ritonavir): 75 (76); antibacterials: 70 (71); antifungals: 15 (15); corticosteroids: 19 (19); IVIG: 27 (27)	Antivirals (oseltamivir): 124 (90); antibacterials: moxifloxacin: 89 (64), ceftriaxone: 34 (23), azithromycin: 25 (18); corticosteroids: 62 (45)	Antivirals: 23 (44); antibacterials: 49 (94); corticosteroids: 30 (58); IVIG: 28 (54)	Antivirals (lopinavir/ritonavir): 5 (42); other antivirals or antibacterials: NR	Antivirals (remdesivir): 3 (25); antibacterials: 5 (42); corticosteroids: 2 (17)	Antivirals (oseltamivir): 393 (36); antibacterials: 637 (58); antifungals: 31 (2.8); corticosteroids: 204 (19); IVIG: 144 (13)
Discharged alive, No. (%)	28 (68)	31 (31)	47 (34)	NR	8 (75)	100 (100)	55 (5)
Deaths, No. (%)	6 (15)	11 (11)	6 (4.3)	32 (62)	0	0	15 (1.4)

Abbreviations: AKI, acute kidney injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; COVID-19, coronavirus disease 2019; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; HFNC, high-flow nasal cannula; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; IVIG, intravenous immunoglobulins;

MI, myocardial infarction; MV, invasive mechanical ventilation; KRT, kidney replacement therapy; NIV, noninvasive ventilation; NR, not reported; VAP, ventilator-associated pneumonia.

- 目前 (截至 2020.3.7) Center for Disease Control and Prevention (CDC) 並沒有特定的預防跟治療方式，並且強調感染控制跟支持性療法
- 建議避免使用類固醇除非有特定原因
- 研究用藥，像是 remdesivir (瑞德西偉) 可視為一個選項

- WHO clinical management guidance document (截至 2020.3.13) 目前並沒足夠的臨床證據支持對於感染 COVID-19 病人的特定治療方式。
- WHO 指引特別強調支持性療法角色，從初期輕微症狀的症狀控制到 ARDS 時期的呼吸器介入，以及提早發現細菌感染，提供抗生素治療。
- WHO 指引同樣也提到，不用常規使用類固醇來治療病毒性肺炎並且說抗病毒藥的應該使用在已經通過的 randomized, controlled trial.
- 關於這點 WHO 目前打算推行全球性的計畫叫做 SOLIDARITY，比較標準治療跟四種可能的抗病毒藥物 (remdesivir, chloroquine, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir plus interferon-β)
- 常見 Q&A Box 2.

- Q1：目前有沒有確定的治療方式可以改善 COVID-19 的預後

A1：目前沒有，只有幾種藥物在活體試驗發現可以抗 SARS-CoV-2 病毒，可能在臨床上會有幫助。

- Q：是否可以在嚴重症狀的 COVID-19 病人身上使用 hydroxychloroquine or azithromycin

A：是有在幾個案例中 (<100) 發現合併使用這兩種藥物有改善，但是需要更多大型臨床研究。

- Q：在年老病人跟合併有高風險共病的病人停止使用 ARBs/ACEi 嗎？

A：一些主要機構跟學會，包含 CDC, AHA, Heart Failure Society of America, the American College of Cardiology，建議有在使用藥物的病人持續使用這類藥物。目前並沒有人體試驗證據顯示使用這些藥物跟增加 COVID-19 病人疾病的嚴重性的關聯。

- Q：免疫控制藥物(ex: IL-6 receptor antagonists) 跟類固醇在 COVID-19 病人的角色是什麼？

A：因為免疫反應在 COVID-19 的併發症佔有重要的角色，目前進行中臨床

試驗正在評估免疫調節藥物（IL-6 receptor antagonists）在這個疾病的角色。如果正處在「cytokine storm」的患者，可以考慮使用 IL-6 receptor antagonists，儘管這些藥物可以換在造成另外的副作用。

類固醇的角色還是有爭議的，而且目前 WHO 的指引是不建議使用。除非病人有其他需要類固醇治療的疾病(COPD)

- Q：有哪些藥物在 COVID-19 病人有新用法？

A：有些治療免疫疾病（HIV and 自體免疫疾病）的藥物可能可以用在 COVID-19 的病人身上。Lopinavir/ritonavir 還有 chloroquine or hydroxychloroquine 是有最多臨床證據的藥物，儘管結果顯示有的支持有的不支持。目前，沒有有力的證據指出哪個藥物可以有效的治療。

- Q：測驗性的藥物可以獲得嗎？

A：有被納入臨床研究的感染病人可獲得 Remdesivir。在美國，目前有三個正在進行的不同病情嚴重程度跟研究設計的臨床試驗。Favipiravir 在美國目前無法取得

- Q：我要如何決定感染病人要接受特殊治療還是只使用支持性療法？

A：最關鍵的是如果他們有資格，必須納入臨床中。無症狀的病人可以持續症狀控制使用支持性療法。有低血氧，肺炎症狀的人，特別是還有一些高風險共病的病人、年紀大於 65 歲、免疫低下，可以在跟病人和家屬解釋利益之後，考慮特殊療法

- Q：這些藥物新用的限制是什麼

A：其中一個是這些藥物可能造成急性毒性，可能造成心肝毒性，造成額外的風險還需要額外的治療