

# 新冠肺炎治療新知

| 李欣蓉醫師

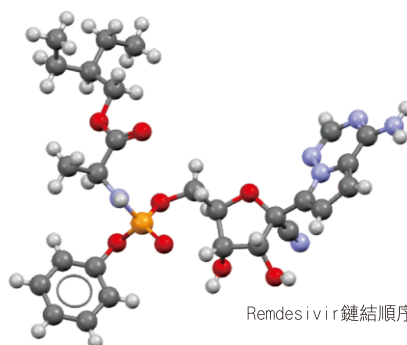
高雄榮民總醫院內科部感染科主任

高雄榮民總醫院病理檢驗部微生物科主任

國立陽明大學醫學院醫學系副教授

## 前言

新型冠狀病毒(SARS-CoV-2，簡稱新冠病毒)所造成的嚴重特殊傳染性肺炎(COVID-19，簡稱新冠肺炎)源起於中國武漢，隨後造成全球大流行，迄今波及187個國家，全球確定病例數高達11,405,790 案例，死亡人數達534,564<sup>1,2</sup>。截至目前止，還沒有任何藥物被證實有效對抗新冠病毒(SARS-CoV-2)。在全球根據對新冠病毒學的了解皆積極研發可能有效的藥物。其中最受到矚目的是瑞德西韋(remdesivir)，有初步證據支持其療效及安全性，台灣目前核准使用於重度新冠肺炎病人。其他目前臨床證據不足或不支持使用的藥物，包括老藥新用的氯奎寧和經氯喹、抗流感病毒藥物oseltamivir、血管收縮素轉化酵素抑制劑(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACE-I)、和血管收縮素接受體阻斷劑(angiotensin receptor blockers, ARB)等等。目前有諸多有關COVID-19治療的臨床試驗進行中，截至2020/07/07，在clinicaltrials.gov已登記收案中就有592個COVID-19相關治療介入性的臨床試驗。本文將對治療新冠肺炎的藥物進行文獻回顧，包括氯奎寧和經氯喹、抗愛滋病毒藥物lopinavir/ritonavir(Kaletra)、抗流感病毒用藥umifenovir(Arbidol)。也將探討新藥目前臨床試驗的進展，包括remdesivir、favipiravir(Avigan)、和tocilizumab (Actemra)。另也針對免疫調控機制的用藥包括細胞激素抑制劑和類固醇等進行目前使用證據的彙整。雖然至今仍然沒有COVID-19確定有效的藥物，但在全世界積極迅速研發之下，相信證實有效的藥物出現指日可待。



Remdesivir鏈結順序3D圖 From Wikipedia

## 新型冠狀病毒簡介和藥物標的

新冠病毒(SARS-CoV-2)為一單股RNA病毒，和SARS-CoV及MERS-CoV病毒類似也有非結構性蛋白(如3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, helicase, RNA-dependent RNA polymerase)、結構性蛋白如棘蛋白(spike glycoprotein)和輔助蛋白。新冠病毒經由刺蛋白可以結合ACE2接受器進入宿主細胞，亦可經第二型穿膜絲胺酸蛋白酶(transmembrane serine protease, TMPRSS2)協助進入宿主細胞。進入宿主細胞後，病毒會移入核內體(endosome)，釋放病毒RNA進行病毒蛋白的製造並經由蛋白酶切割形成複製酶和轉錄酶的複合體(replicase-transcriptase complex)，再經由RNA依賴性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase)進行病毒RNA複製，接著製造結構性蛋白，組合形成並釋放出病毒顆粒。以上病毒複製生命週期的每一個步驟，皆可能為藥物研發作用的標的<sup>3</sup>。目前比較可能的藥物標的包括：阻斷病毒和宿主細胞結合如抗體、恢復期血清等、抑制核內體成熟(endosome maturation)如羥氯喹(hydroxychloroquine)、抑制病毒和核內體融合或病毒多肽成熟(polypeptide maturation)如蛋白酶抑制劑、抑制病毒基因複製的核苷/核苷酸類似物((nucleoside/nucleotide analogs)如瑞德西韋(remdesivir)<sup>4</sup>和免疫調控藥物如細胞激素抑制劑和類固醇<sup>3</sup>。

## 新冠肺炎臨床試驗

在全球疫情擴散中尋求有效治療藥物相當急迫，在體外試驗發現有一些可能有效的藥物都一一進入臨床試驗評估效果及安全性，其中瑞德西韋(remdesivir)為目前最有實證醫學依據。Remdesivir為廣效抗RNA病毒藥物的核苷酸類似物前藥(nucleotide analog prodrug)，作用機制為抑制RNA依賴性RNA聚合酶(RNA-dependent RNA polymerase)進行病毒複製，在體外試驗對新冠病毒有抗病毒活性<sup>5</sup>。目前仍未通過美國食品藥品管理局(FDA)查驗登記，但於2020年5月1日在美國通過緊急使用授權(emergency use authorization, EUA)可以使用在確診或疑似新冠肺炎重症住院病患使用<sup>6</sup>。台灣衛生福利部食品藥物管理署於2020年5月29日邀請國內藥學及臨床醫學專家召開會議，討論瑞德西韋藥

品之查驗登記申請。鑒於瑞德西韋的療效及安全性已有初步證據支持，且國際間亦陸續核准該藥品使用，基於國內公共衛生需求、醫療利益與風險平衡，與會專家建議，食藥署可依據藥事法第48條之2規定，有條件核准該藥品專案輸入使用於重度新型冠狀病毒感染的病人，該藥品輸入後，藥商仍須執行風險管理計畫，以保障病人用藥安全。

美國國家過敏和傳染病研究所(U. S. NIAID)進行一大型第三期隨機臨床試驗評估remdesivir的療效和安全性，共納入1059位新冠肺炎住院病人(ACTT: Adaptive COVID-19 Treatment Trial, NCT04280705)<sup>7</sup>，使用Remdesivir治療10天，初步結果顯示Remdesivir使用可以顯著縮短臨床症狀改善時間(11天比15天，率比(rate ratio, RR): 1.32, 95%信賴區間(CI): 1.12-1.55,  $p < 0.001$ )。雖然死亡率降低三成但未達統計意義(14天死亡率: remdesivir 7.1%比安慰劑11.9%，風險比率(hazard ratio, HR): 0.70, 95% CI: 0.49-1.04)。幾乎同步發表有另一個在中國湖北執行較小型第三期臨床試驗(NCT04257656)<sup>8</sup>，共收案237位住院重度新冠肺炎病人使用remdesivir治療10天，卻顯示並無顯著縮短臨床改善時間，但使用remdesivir這組病人臨床進步時間平均小於10天(HR: 1.23, 95% CI: 0.87-1.75)。隨後Gilead公司於2020年3月份啟動兩個開放式第三期隨機臨床試驗比較remdesivir和標準治療在中重度新冠肺炎病人的療效和安全性(SIMPLE trial, NCT04292899及NCT04292730)，比較五天和十天的remdesivir和標準治療的安全性和病毒抑制效果<sup>4</sup>。Gilead公司在2020年6月1日發布此第三期臨床試驗(SIMPLE trial)的初步結果，針對住院中度新冠肺炎病人的開放式隨機臨床試驗比較五天、十天remdesivir治療和標準治療，發現接受十天比五天的治療效果並無差異(第14天療效勝算比(odds ratio, OR): 0.75, 95% CI: 0.51-1.12)<sup>9</sup>。不論接受五天或十天治療的病人，大於一半於治療第14天已經出院(五天治療: 60% (120/200)，十天治療: 52.3% (103/197))，且已達到臨床改善(五天治療: 64.5% (129/200)，十天治療: 53.8% (106/197))。死亡率為在兩組之間沒有差異(五

天治療：8%比十天治療：11%， $p=0.70$ )。其安全性高，產生grade 3以上相關副作用為4-5%，因副作用導致停藥5-10%。常見副作用包括噁心(8.6-10%)、急性呼吸衰竭(6.0-10.7%)、grade 3 肝功能異常(7.3%，28/385) 其中3% (12/397) 因此停止用藥。

世界衛生組織也發布啟動全球的臨床試驗(SOLIDARITY trial)以評估何為新冠肺炎最有效的治療。此臨床試驗包括四組：remdesivir, lopinavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir 加上 interferon- $\beta$  1a, 和 chloroquine or hydroxychloroquine (ISRCTN83971151)<sup>10</sup>。在2020年7月4日宣布停止 lopinavir/ritonavir 加上 hydroxychloroquine 這組治療冠肺炎住院病人，基於初步結果顯示治療無法降低死亡率。

總結來說，目前雖還未有任一藥物通過核准或證實對新冠肺炎治療有療效，但初步臨床試驗結果顯示 remdesivir 極有希望。有諸多舊藥新藥的臨床試驗仍在進行中或有待開始，最佳治療選擇有待這些臨床試驗結果方能定論。

## 新冠肺炎的治療：老藥新用

由於目前仍無對新冠肺炎確切有效的治療選擇，而有效的疫苗發展至少還需要一年或更久的時間，故尋求現有已知的藥物中，是否有對新冠肺炎有療效的治療，也是很急迫的需求。過去用在治療SARS-CoV和MERS-CoV的藥物，也視為可能有效之藥物。以下針對個別藥物進行個論討論。

### (一) 氯奎寧和羥氯喹(chloroquine and hydroxychloroquine)

美國食物藥品管理局(FDA)於2020年3月28日，通過氯奎寧和羥氯喹緊急使用於住院中新冠肺炎病人的治療。雖沒有確切證據顯示氯奎寧及其衍生產品羥氯喹對新冠肺炎有療效，但早期報告在體外試驗測試使用人體內可達到的藥物濃度對SARS-CoV-2有抗病毒活性<sup>5,11,12</sup>，在小型新冠肺炎病人研究顯示可以加速病毒清除<sup>13,14</sup>。FDA在2020年6月15日收回緊急使用之授權，僅允許其使用在臨床試驗中<sup>15</sup>。又基於安全考量，在2020年7月1日發布警告不建議氯奎寧和羥氯喹使用在住院中的新冠肺炎病人的治療<sup>16</sup>。氯奎寧和羥氯喹在治療及預防瘧疾和

慢性發炎疾病如紅斑性狼瘡和類風濕關節炎為已知有療效的藥物。經由抑制宿主受體的糖基化(glycosylation)，蛋白溶解和胞內體酸化的機制可阻止病毒進入細胞。此藥物也有免疫調控效果，可以減緩細胞激素的生成，抑制宿主細胞進行自噬及微小體(lysosome)活性。

在近期英國執行中的一個大型隨機分配臨床試驗中(RECOVERY trial)，發現在住院新冠肺炎病人(1542病人接受羥氯喹比3132病人接受標準治療)，接受羥氯喹治療並無法降低死亡風險(25.7%羥氯喹組比23.5%標準治療組，HR: 1.11, 95% CI: 0.98-1.26,  $p=0.10$ )，亦無法加速臨床進步包括縮短住院天數或呼吸器使用天數<sup>17</sup>。在另一中國小型臨床試驗顯示羥氯喹亦無法加速病毒陰轉率<sup>18</sup>。而使用在新冠肺炎病人的安全性也堪慮<sup>18</sup>，根據FDA報告<sup>19</sup>，在治療新冠肺炎病人通報副作用的385個案當中，最常見的嚴重副作用為心律不整(109, 28%)，包括QT波延長(80, 73%)及Torsades de pointes(4, 4%)，心室搏速/顫抖(14, 13%)，且造成死亡(25, 23%)。

總結來說，基於療效不彰和安全性考量，氯奎寧和羥氯喹目前已不建議使用在新冠肺炎病人的治療，僅允許在臨床試驗情境下研究使用。

### (二) 抗愛滋病毒藥物：抗蛋白酶抑制劑

(lopinavir/ritonavir, Kaletra)

Lopinavir/ritonavir (Kaletra) 為核准上市治療愛滋病毒藥物的蛋白酶抑制劑，在體外試驗對新型冠狀病毒有抗病毒活性，主要機制為抑制3-胰凝乳蛋白酶樣蛋白酶(3-chymotrypsin-like protease)。雖然早期少數回溯性觀察性臨床研究報告此藥對SARS可降低死亡率和插氣管率<sup>20</sup>，但近期一個開放式臨床試驗比較 lopinavir/ritonavir 和標準治療在199位新冠肺炎確診病人效果並無差異，包括臨床進步的時間，死亡率和28天的病毒清除率<sup>21</sup>。即便進行次群組分析，僅包括發病12日內接受治療的病人，對臨床進步的時間也無差別。英國大型臨床試驗初步結果顯示使用 lopinavir/ritonavir 無法降低死亡率(第28天死亡率22.1%治療組比21.3%標準治療組，95%CI: 0.98-1.26,  $p=0.10$ )，亦無法改善插氣管率及縮短住院天數<sup>22</sup>。其他

抗愛滋病毒藥物蛋白酶抑制劑darunavir/cobicistat在上海進行小型研究治療30位新冠肺炎病人，初步結果發布顯示沒有療效，且在體外試驗在可臨床達藥物濃度對新冠病毒沒有抑制效果<sup>23</sup>。總結來說，依據目前證據顯示，抗愛滋病毒藥物蛋白酶抑制劑在新冠肺炎治療角色有限。

### (三) 其他抗病毒藥物

抗流感病毒藥物oseltamivir (Tamiflu, 克流感) 為神經胺酶抑制劑 (neuraminidase inhibitor)，為核准在流感的治療藥物，對新冠病毒並無抑制效果，在新冠肺炎臨床處置中一旦排除流感後並無角色。其他已經核准的抗流感病毒藥物 umifenovir (Arbidol)、favipiravir (Avigan) 等在體外試驗對新冠肺炎有抗病毒活性，臨床療效仍待臨床試驗證實<sup>24</sup>。Favipiravir 是日本上市核准於治療流感的抗病毒藥物，於2020年2月15日核准在中國大陸治療新型流感。此藥物為新型RNA依賴性RNA聚合酶抑制劑，可廣效抑制多種RNA病毒。其在新冠肺炎的療效有待進行中的臨床試驗結果 (NCT04358549、NCT04373733)。

Ribavirin為 guanine核 苷酸類物可以抑制病毒RNA依賴性RNA聚合酶，在SARS的治療根據系統性分析30篇臨床經驗使用研究，其中26篇結果無定論，且四篇研究顯示基於副作用弊多於利，約有六成產生溶血性貧血及75%產生肝毒性<sup>25</sup>。在MERS的治療，ribavirin和干擾素併用對於臨床療效和病毒清除均無明顯效果<sup>26,27</sup>。在香港進行的小型第二期開放式隨機臨床試驗使用三種抗病毒藥物 (interferon-beta, ribavirin和 lopinavir/ritonavir) 來治療新冠肺炎住院病人，收納共127位病人 (86位使用三種藥物, 41位使用lopinavir/ritonavir)，發現使用三種抗病毒藥物組病毒清除時間較短 (咽喉病毒檢測轉陰性為第7天比第12天，HR4.37, 95%CI:1.86-10.24, p=0.001)，臨床改善在三種藥物組症狀緩解較迅速 (4天比8天, HR3.92, 95%CI: 1.66-9.23, p<0.0001)，且住院時間較短 (9天比14.5天，HR 2.72, 95%CI:1.2-6.13, p=0.016)。副作用發生比率為48-49%包括腹瀉、發燒、噁心、肝功能異常 (14%)。但此研究所收納的病人較不嚴重，僅12-14%需要氧氣使用，1位使用呼吸器，病毒陽性時間比

其他臨床試驗短，故是否在嚴重新冠肺炎病人可有相當效果有待觀察。

### 免疫調控藥物

#### (一) 細胞激素抑制劑 (Interleukin inhibitors)

細胞激素抑制劑可能可以減緩新冠肺炎因細胞激素風暴 (cytokine storm) 所造成的嚴重肺部破壞。新冠肺炎相關研究顯示細胞激素風暴包含了釋放IL-6, IL-12, IL-18和tumor necrosis factor (TNF alpha) 等，可造成肺部發炎，破壞氣體交換造成低血氧。

Tocilizumab (Actemra) 為IL-6抑制劑，核准在治療類風濕關節炎藥物可降低發炎。目前不足夠證據來建議使用在新冠肺炎治療與否。在早期中國小型研究治療21位新冠肺炎病人，可快速退燒及改善氧氣濃度，其中19位 (95%) 在平均15日內治癒出院<sup>28</sup>。在義大利回溯性觀察性世代研究重度新冠肺炎病人，共179位病人接受tocilizumab治療和365位病人接受標準治療，顯示tocilizumab可以降低插氣管及死亡風險 (adjusted HR 0.40, 95%CI:0.40-0.92, p=0.02)，可以降低死亡風險六成 (死亡率7%比20%, adjusted HR:0.38, 95%CI:0.17-0.83, p=0.015)。其他IL-6抑制劑sarilumab進行臨床試驗 (Kevazara trial) 初步結果顯示在194位使用呼吸器的重度新冠肺炎病人療效不佳已經於2020年7月2日宣布停止。故目前IL-6抑制劑僅有tocilizumab可能有效，並仍有諸多臨床試驗進行中 (REMDACTA, COVACTA, EMPACTA trials)，有待其結果方能下定論。

Anakinra (Kineret) 為IL-1抑制劑，在義大利回溯性研究顯示在中重度未使用呼吸器新冠肺炎病人使用anakinra比起標準治療可以降低CRP指數，改善第21天呼吸功能 (72%比50%) 及存活率 (90%比56%，p=0.009)<sup>29</sup>。在另一法國小型研究比較52位使用anakinra和過去44位標準治療新冠肺炎病人<sup>30</sup>，發現anakinra可以降低加護病房住院及死亡 (25%比73%, HR 0.22, 95%CI: 0.11-0.41, p<0.0001)，可降低死亡風險七成 (HR 0.30, 95%CI:0.12-0.71, p=0.006) 及呼吸器使用率近八成 (HR0.22, 95%CI: 0.09-0.56, p=0.0015)。IL-1抑制劑的效果有待更多臨床試驗來證實。



仍在臨床試驗評估中的包括其他單株抗體或免疫調控藥物包括bevacizumab, fingolimod和eculizumab等<sup>3</sup>。

## (二) 類固醇

病毒性肺炎一般不建議給予類固醇治療，在過去其他病毒性肺炎如RSV、流感病毒、SARS-CoV和MERS-CoV因降低免疫而反而有害。在敗血性休克及急性呼吸窘迫症候群有其治療療效。在早期中國武漢描述性研究共84位併發急性呼吸窘迫症候群 (ARDS) 新冠肺炎病人中，使用methylprednisolone 可降低死亡風險六成 (HR 0.38, 95%CI:0.20-0.72)<sup>31</sup>。在美國另一小型回溯性觀察研究報告在213位中重度新冠肺炎病人，使用早期短期3日methylprednisolone (0.5-1mg/kg/day)，可以降低插氣管率(34.9%比54.3%, p=0.005)和死亡和縮短住院天數(8比5天, p<0.001)<sup>32</sup>。在英國大型臨床試驗(UK RECOVERY trial)顯示使用10天低劑量類固醇(dexamethasone 6mg)在2104位新冠肺炎病人比起標準治療只給予氧氣共4321位病人，在需使用呼吸器病人可顯著降低死亡率35%，僅使用氧氣的病人可降低死亡率20% (p=0.0021)，但在輕症病人則沒有療效(p=0.14)<sup>33</sup>。故目前證據支持類固醇在中重度新冠肺炎需要使用氧氣或呼吸器病人的使用以降低死亡率。

(三) 恢復期血漿 (convalescent plasma) 或人類免疫球蛋白 (hyperimmune immunoglobulin)

目前使用恢復期病人的血漿或免疫球蛋白來治療新冠肺炎的效果還有待證實<sup>34,35</sup>。使用恢復期血漿來提供抗體來對抗病原菌已行之有年，在2003年SARS也有零星報告使用恢復期血清治療病人初步結果可降低病毒量可能有療效<sup>34,36</sup>。目前初步研究結果顯示在重度需使用呼吸器新冠肺炎病人沒有顯著療效<sup>37</sup>，但在未插管需要氧氣的病人可能可以增加存活率<sup>38</sup>，且安全性佳<sup>39</sup>。在近期Cochrane 快速文獻回顧中共納入8個研究，證據等級偏低無法下定論<sup>40</sup>。目前仍有22個臨床試驗進行中評估恢復期血清和1個評估以免疫球蛋白治療在新冠肺炎的療效，有待其結果才能定論。

## 總結

新冠肺炎造成全球大流行，至今在諸多國家的疫情仍未平息。在這半年多的時間裡，見證了全球科學研發的能量爆發和資訊爆炸時代的盛況。從病毒發現基因定序到尋找新舊有效藥物的研發，從臨床經驗發表到諸多臨床試驗進行中或有待開始，還有疫苗迅速的研發，同時展現了現今醫學界科學界的合作精神和競爭力。雖然至今還沒有任一藥物通過核准治療COVID-19證實有效的藥物，但在全世界積極迅速研發之下，相信證實有效的藥物和疫苗指日可待。在全世界可視為地球村的今日，未來仍有未知的新興傳染病可能再次爆發肆虐，相信經過此次疫情的洗禮，我們已有信心可以面對因應。

## 參考文獻

- Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382(8): 727-33.
- Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. *Lancet* 2020; 395(10223):470-3.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodkowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020.
- Eastman RT, Roth JS, Brimacombe KR, et al. Remdesivir: A Review of Its Discovery and Development Leading to Emergency Use Authorization for Treatment of COVID-19. *ACS Cent Sci* 2020; 6(5): 672-83.
- 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(3): 269-71.
- FDA. US. Fact Sheet for health care providers Emergency Use Authorization (EUA) of Remdesivir (GS-5734)2020. <https://www.fda.gov/media/137566/download> (accessed July 7, 2020).
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020.
- 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(10236): 1569-78.
- Gilead Sciences I. Press Release: Gilead Announces Results From Phase 3 Trial of Investigational Antiviral Remdesivir in Patients With Severe COVID-19. 2020. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2020/4/gilead-announces-results-from-phase-3-trial-of-investigational-antiviral-remdesivir-in-patients-with-severe-covid-19> (accessed July 7 2020).
- Public health emergency SOLIDARITY trial of treatments for COVID-19 infection in hospitalized patients. <http://www.isrctn.com/ISRCTN83971151> (accessed July 7 2020).
- 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.
- Yao X, Ye F, Zhang M, et al. 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.
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends* 2020; 14(1): 72-3.

14. 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; 105949.
15. U.S. FDA. Letter revoking EUA for chloroquine phosphate and hydroxychloroquine phosphate, 6/15/2020 and Memorandum Explaining Basis for Revocation of Emergency Use Authorization for Emergency Use of Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate. 2020. <https://www.fda.gov/media/138945/download> (accessed July 7 2020).
16. U.S. FDA. FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or> (accessed July 7 2020).
17. Horby P, Landray PM. Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY (RECOVERY) Trial on hydroxychloroquine, 5 June 2020. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-chief-investigators-of-the-randomised-evaluation-of-covid-19-therapy-recovery-trial-on-hydroxychloroquine-5-june-2020-no-clinical-benefit-from-use-of-hydroxychloroquine-in-hospitalised-patients-with-covid-19> (accessed July 7 2020).
18. Tang W, Cao Z, Han M, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ* 2020; 369: m1849.
19. Kapoor R. FDA Pharmacovigilance memorandum on chloroquine and hydroxychloroquine May 19, 2020, 2020. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/05E020Review\\_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%2019May2020\\_Redacted.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/05E020Review_Hydroxychloroquine-Chloroquine%20-%2019May2020_Redacted.pdf) (accessed).
20. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9(6): 399-406.
21. 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(19): 1787-99.
22. Griffin S. Covid-19: Lopinavir-ritonavir does not benefit hospitalized patients, UK trial finds. *BMJ* 2020; 370: m2650.
23. Janssen. Lack of evidence to support use of darunavir-based treatments for SARS-CoV-2. 2020. <https://www.janssen.com/ireland/lack-evidence-support-use-darunavir-based-treatments-sars-cov-2>; <https://www.jnj.com/lack-of-evidence-to-support-darunavir-based-hiv-treatments-for-coronavirus> (accessed July 7 2020).
24. Wu R, Wang L, Kuo HD, et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 1-15.
25. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3(9): e343.
26. Morra ME, Van Thanh L, Kamel MG, et al. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2018; 28(3): e1977.
27. Arabi YM, Shalhoub S, Mandourah Y, et al. Ribavirin and Interferon Therapy for Critically Ill Patients With Middle East Respiratory Syndrome: A Multicenter Observational Study. *Clin Infect Dis* 2020; 70(9): 1837-44.
28. 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.
29. Xu X, Han MF, Li TT, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with Tocilizumab (nonpeer reviewed). 2020. <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> (accessed July 7 2020).
30. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(6): e325-e31.
31. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouvesshomme S, Dauriat G, Lazareth I. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 7(2): E393-E400.
32. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020.
33. Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis* 2020.
34. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19: preliminary report. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.22.20137273v1> (accessed July 7 2020).
35. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(4): 1545-8.
36. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130(6): 2757-65.
37. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015; 211(1): 80-90.
38. 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.
39. Liu STH, Lin HM, Bain I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study (nonpeer reviewed). 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.20.20102236v1> (accessed July 7 2020).
40. Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5,000 patients. *J Clin Invest* 2020.
41. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 5: CD013600.



| 李欣蓉醫師

高雄榮民總醫院內科部感染科主任  
高雄榮民總醫院病理檢驗部微生物科主任  
國立陽明大學醫學院醫學系副教授