



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Linee guida sulla gestione terapeutica e di supporto per pazienti con infezione da coronavirus COVID-19.

Edizione 2.0, 10 marzo 2020



SIMIT

Società Italiana
di Malattie Infettive
e Tropicali



Gruppo collaborativo – Terapia COVID-19 Lombardia

Coordinamento redazionale	
Emanuele Focà	Malattie Infettive, Brescia
Marco Rizzi	Malattie Infettive, Bergamo
Francesco Castelli	Malattie Infettive, Brescia
Nicola Latronico	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Redazione	
Spinello Antinori	Malattie Infettive, Milano
Susanna Capone	Malattie Infettive, Brescia
Sergio Cattaneo	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Antonella D'Arminio Monforte	Malattie Infettive, Milano
Matteo Filippini	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Alberto Matteelli	Malattie Infettive, Brescia
Stefano Rusconi	Malattie Infettive, Milano
Francesco Rasulo	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Gabriele Tomasoni	Anestesia e Rianimazione, Brescia
Gruppo di lavoro	
Paolo Bonfanti	Malattie Infettive, Lecco
Raffaele Bruno	Malattie Infettive, Pavia
Silvio Caligaris	Malattie Tropicali, Brescia
Salvatore Casari	Malattie Infettive, Mantova
Antonella Castagna	Malattie Infettive, Milano
Fabio Franzetti	Malattie Infettive, Busto Arsizio
Massimo Galli	Malattie Infettive, Milano
Andrea Gori	Malattie Infettive, Milano
Paolo Grossi	Malattie Infettive, Varese
Adriano Lazzarin	Malattie Infettive, Milano
Guglielmo Marco Migliorino	Malattie Infettive, Monza
Angelo Pan	Malattie Infettive, Cremona
Massimo Puoti	Malattie Infettive, Milano
Luigi Pusterla	Malattie Infettive, Como
Angelo Regazzetti	Malattie Infettive, Lodi
Giuliano Rizzardini	Malattie Infettive, Milano
Paolo Viganò	Malattie Infettive, Legnano
Gruppo di lavoro Tocilizumab	
Laura Andreoli	Reumatologia, Brescia
Alessandra Bandera	Malattie Infettive, Milano
Antonella Castagna	Malattie Infettive, Milano
Franco Franceschini	Reumatologia, Brescia
Emirena Michela Garrafa	Biochimica Clinica, Brescia
Giulia Marchetti	Malattie Infettive, Milano
Alessandro Rambaldi	Ematologia, Bergamo



SIMIT
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali
SEZIONE REGIONE LOMBARDIA

Viviana Ravagnani	Reumatologia, Mantova
Diego Ripamonti	Malattie Infettive, Bergamo
Agostino Riva	Malattie Infettive, Milano
Piercarlo Sarzi Puttini	Reumatologia, Milano
Paola Toniati	Reumatologia, Brescia



Introduzione

Nel febbraio 2020 l'emergere dell'epidemia da COVID-19 in Italia e, soprattutto, in Lombardia, con potenziale esito fatale in una proporzione di casi, ha determinato la necessità di mettere a punto un protocollo terapeutico per questa infezione sulla base dei dati disponibili in letteratura.

Non c'è nessuna molecola registrata per il trattamento di infezioni da COVID-19. Esistono tuttavia delle sperimentazioni in corso sull'utilizzo di alcuni antivirali che hanno mostrato efficacia su COVID-19 sia in vitro che su modelli animali nonché in sperimentazioni aneddotiche. Soprattutto, ci si può avvalere dell'esperienza derivante dall'uso di agenti virali su virus appartenenti alla medesima famiglia di Betacoronavirus, specificatamente i virus responsabili della SARS e della MERS.

L'emergenza nella quale si trova la comunità scientifica nell'affrontare l'epidemia da COVID-19 fornisce il razionale per l'utilizzo di antivirali nonostante le evidenze scientifiche siano ancora preliminari.

Letalità e comorbidità da COVID-19

Il centro per il controllo e la prevenzione delle malattie cinesi (China CDC) ha recentemente pubblicato la più ampia casistica di COVID-19, aggiornata all'11 febbraio 2020 (1), a complemento di altri report più limitati dalla città di Wuhan in Cina (2, 3). Da quanto riportato in quest'analisi descrittiva, sono stati 44672 i casi accertati, dei quali la maggior parte è compresa nella fascia di età tra i 30 e i 79 anni (87%), mentre solo una minoranza si colloca nelle fasce di età estreme (1% circa tra 1-9 anni e il 3% ≥ 80 anni).

Il tasso di letalità complessivo è stato del 2.3% (1023 morti su 44672 casi confermati). Tra i fattori determinanti del rischio di morte si segnala:

- **L'età:** il tasso di letalità sale all' 8% nei pazienti tra i 70-79 anni e può arrivare al 14.8% in quelli con età ≥ 80 anni.
- La presenza di **comorbidità:** la letalità sale al 10.5% nei pazienti con malattie cardiovascolari, 7.3% nei diabetici, 6.3% in soggetti con malattie respiratorie croniche, 6% negli ipertesi e infine 5.6% nei pazienti oncologici.
- La gravità della presentazione clinica: mortalità del 49% nei pazienti definiti critici.

Anche in uno studio descrittivo delle caratteristiche clinico-epidemiologiche di 41 pazienti con COVID-19, viene segnalata l'importanza prognostica della presenza di comorbidità associate (3). Sul totale dei pazienti (n=41), 8 (20%) erano diabetici, 6 (15%) erano ipertesi e 6 (15%) presentavano patologie cardiovascolari. Tra questi, 13 pazienti (32%) sono stati condotti in terapia intensiva per necessità di supporto ventilatorio per ipossiemia o insufficienza respiratoria.

Ad oggi, tuttavia, rimangono incertezze sul tasso di fatalità dell'infezione (4).

Nel complesso, le lezioni apprese dall'epidemia di SARS del 2003 sono apparse utilissime per affrontare l'epidemia in corso da COVID-19 (5).

Misure di supporto

In generale, la terapia steroidea non sembra aggiungere benefici in termini di outcome clinico nel trattamento dell'infezione da COVID-19. Al contrario, la terapia steroidea potrebbe rallentare la clearance del virus (6).

Tuttavia, in pazienti in **ARDS confermata**, ma NON con infezioni da COVID-19, è stato del tutto recentemente descritto un beneficio di desametasone a basso dosaggio e per un periodo limitato di tempo (10 giorni), nella riduzione significativa della mortalità (7). Nonostante si tratti di una evidenza indiretta, appare ragionevole considerare l'impiego di desametasone esclusivamente in pazienti con ARDS confermata e su indicazione intensivistica.



Esiste una forte evidenza che l'utilizzo di NIV nel trattamento della polmonite da COVID-19 sia associato ad un outcome peggiore. Su queste basi l'OMS raccomanda, ove possibile, di evitare l'utilizzo di NIV e adottare invece standard che prevedano l'intubazione precoce. In caso di necessità di utilizzo della NIV, questa deve essere impiegata all'interno di un reparto di terapia Intensiva (8).

Alla luce dell'espansione dell'epidemia, si è verificata nell'ultimo periodo una crescente carenza di posti letto in terapia intensiva che ha determinato la necessità che alcune tipologie di trattamento debbano potersi eseguire al di fuori di tali unità operative. In merito a questo il Gruppo di Lavoro si esprime a favore dell'utilizzo di ventilazione non invasiva anche al di fuori dai reparti di terapia intensiva.

Rispetto all'utilizzo dello steroide (desametasone), il gruppo di lavoro si esprime, con cautela, sulla possibilità di utilizzo di desametasone anche al di fuori dei reparti di terapia intensiva, in pazienti senza ARDS che siano in ventilazione non invasiva o in ossigenoterapia. Il gruppo di lavoro raccomanda estrema attenzione affinché il trattamento con steroide sia prescritto solo ai pazienti in cui si possa considerare terminata la fase di elevata carica virale (es. apiretico da >72h) e solo in corso di peggioramento degli scambi respiratori.

Indicazione ad inizio di trattamento antivirale

Studi in vitro hanno dimostrato che l'inizio più precoce possibile della terapia antivirale (sia con LPV/r che con remdesivir) riduce le complicanze gravi della malattia (soprattutto insufficienza respiratoria acuta) (6). Il trattamento è indicato in pazienti con diagnosi virologica accertata di infezione da COVID-19:

- Con sintomi lievi ma con presenza di comorbidità o rischio di mortalità aumentato (vedi sopra).
- Con manifestazioni cliniche di malattia moderata o severa.

Il gruppo di lavoro si esprime a favore di un inizio il più precoce possibile della terapia antivirale. In caso di ritardo di refertazione del tampone per COVID-19 ma con quadro clinico suggestivo (polmonite interstiziale) è ragionevole iniziare il trattamento antivirale con la massima precocità anche senza il referto del tampone (es. direttamente durante l'attesa del paziente in pronto Soccorso).

Trattamento farmacologico

Cloroquina

Studi clinici hanno dimostrato l'attività in vitro e nel modello animale della cloroquina fosfato come antivirale nei confronti del virus della SARS (9, 10) e dell'influenza aviaria (11). Sembra infatti che la cloroquina possa esplicare la sua efficacia antivirale incrementando il Ph endosomiale necessario per la fusione virus/cellula ospite. Inoltre la cloroquina appare interferire con la glicosilazione dei recettori cellulari di SARS COV 10.

La cloroquina ha inoltre attività immunomodulante, che potrebbe amplificare l'attività antivirale in vivo. Il farmaco ha una buona penetrazione all'interno dei tessuti anche dopo somministrazione per via orale ad un dosaggio di 500 mg.

Nel febbraio 2020 un panel di esperti in Cina ha riassunto i risultati dell'impiego di cloroquina nel trattamento dell'infezione acuta da COVID-19, suggerendo che l'impiego del farmaco si associ al miglioramento del tasso di successo clinico, alla riduzione dell'ospedalizzazione e al miglioramento dell'outcome del paziente. Il panel raccomanda l'uso del farmaco al dosaggio di **500 mg BID per 10 giorni** (12). In alternativa è possibile utilizzare, se non fosse disponibile cloroquina, **idrossicloroquina 200 mg BID**.

Il gruppo di lavoro si esprime riguardo la possibilità di utilizzo della cloroquina/idrossicloroquina in profilassi per COVID-19. Al momento non esiste alcuna evidenza o dimostrazione di efficacia di questo farmaco in profilassi della malattia da COVID-19, pertanto questa strategia non è raccomandata.



Lopinavir/ritonavir (LPV/R).

Lopinavir è un noto antiretrovirale di seconda generazione che inibisce la proteasi virale di HIV. In combinazione con ritonavir (antivirale somministrato a basso dosaggio per il solo effetto potenziatore di lopinavir) ha dato importanti risultati nella riduzione della morbilità e mortalità nei pazienti con HIV/AIDS. LPV/r è considerata una promettente opzione di trattamento per le infezioni da COVID-19, sulla base dell'efficacia dimostrata nei confronti di SARS COV (in combinazione con ribavirina) (13).

Le evidenze cliniche tuttavia, benché stiano aumentando nell'ultimo mese, rimangono limitate. L'efficacia clinica di LPV/r è suggerita da casi aneddotici (14). In modo simile, casi aneddotici suggeriscono come la somministrazione di LPV/r sia in grado di ridurre la carica virale di COVID-19 molto rapidamente (15). E' attualmente in corso uno studio clinico randomizzato e controllato (MIRACLE trial) che ha l'obiettivo di verificare l'efficacia terapeutica di LPV/RTV+IFN β nei pazienti con infezione da MERS-CoV (16).

Remdesivir (GS-5734).

Remdesivir è un analogo nucleotidico che viene incorporato nella catena di RNA virale nascente risultando nella sua terminazione prematura. Tale meccanismo è alla base della sua possibile efficacia nei confronti dei coronavirus respiratori.

Remdesivir è attivo, in studi preclinici, su infezioni SARS-CoV e MERS-CoV agendo sulla polimerasi virale dei coronavirus (17). In modelli animali infetti con coronavirus MERS, Remdesivir sembra avere maggiore efficacia rispetto al trattamento con lopinavir/ritonavir + interferone beta 1/b.

Recentemente un gruppo di studio nordamericano ha dimostrato su un modello sperimentale di infezione da MERS nel topo che l'impiego profilattico di LPV/RTV-IFN β riduce il *viral load* ma ha scarso impatto su parametri di malattia; inoltre, l'uso terapeutico pur migliorando la funzionalità polmonare non riduceva la replicazione virale o lo sviluppo di patologia polmonare grave (18). Nello stesso studio l'impiego sia profilattico che terapeutico di remdesivir si dimostrava attivo sia nel ridurre la carica virale, sia nel migliorare i parametri di funzionalità polmonare (18). Un altro studio effettuato utilizzando un modello di infezione da MERS-Cov nel macaco ha confermato l'attività profilattica e terapeutica di RDV (19).

In un modello *in vitro* di cellule Vero infettate con il ceppo nCoV-2019BetaCoV/Wuhan/WIV/04/2019, sia RDV che la cloroquina hanno dimostrato di essere in grado di bloccare l'infezione a basse concentrazioni (20).

In Cina sono attualmente in corso due trial clinici di efficacia di remdesivir su COVID-19:

- per infezioni da COVID19 moderata (NCT04252664 – A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Mild and Moderate 2019-nCoV Respiratory Disease.)
- per infezioni severe (NCT04257656 - A Phase 3 Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir in Hospitalized Adult Patients With Severe 2019-nCoVRespiratory Disease.)



PROTOCOLLO TERAPEUTICO

Paziente positivo per COVID-19 **asintomatico o con sintomi lievi: (Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea), età < 70 anni e senza fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) e RX torace negativo**

Osservazione clinica, terapia di supporto

Paziente positivo per COVID-19 **con sintomi respiratori lievi ma di età > 70 anni e/o con fattori di rischio (BPCO, diabete e cardiopatia) oppure sintomatico o con sintomi lievi (Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata) e Rx torace con quadro di polmonite:**

lopinavir/ritonavir cps 200/50 mg, 2 x 2/die, + cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina cp 200 mg, 1 x 2/die.

Durata della terapia: almeno 5-7 giorni, da stabilire secondo evoluzione clinica.

In caso di **necessità di ossigenoterapia o rapido peggioramento clinico** richiedere Remdesivir ad uso compassionevole. Al momento della sua disponibilità sospendere LPV/RTV e proseguire con: Remdesivir fiale 150 mg: 1 giorno 200 mg ev in 30 minuti poi 100 mg ev /die per altri 9 giorni in associazione a cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina 200 mg, 1 x 2/die (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica).

Paziente positivo per COVID-19 con quadro di **polmonite grave, ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano, necessità di ventilazione meccanica (o non invasiva):**

Remdesivir 1 giorno 200 mg ev come dose carico, quindi 100 mg/die ev (giorni 2-10) + cloroquina 500 mg, 1 x 2/ die o idrossicloroquina 200 mg x 2 via SNG (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica).

Fino al momento della disponibilità di Remdesivir intraprendere terapia con LPV/RTV 5 mL x 2/die via SNG + idrossicloroquina 200 mg x 2 via SNG.

Interazioni farmacologiche e carenze di farmaci

Il gruppo di lavoro raccomanda massima attenzione alle interazione farmacologiche in particolare di lopinavir/ritonavir con altre classi di farmaci. In caso di concomitante assunzione di altri farmaci il gruppo di lavoro raccomanda di consultare il sito: <https://www.hiv-druginteractions.org/>

In caso di presenza di farmaci controindicati nell'utilizzo con lopinavir/ritonavir il gruppo di lavoro si esprime ragionevolmente a favore dell'utilizzo della sola cloroquina/idrossicloroquina.

E' stata inoltre osservata una crescente carenza di lopinavir/ritonavir per l'aumento delle prescrizioni. Benché con evidenza scientifica inferiore a lopinavir/ritonavir, il gruppo di lavoro si esprime positivamente sul ragionevole utilizzo di darunavir 800 mg 1 cp/die + ritonavir 100 mg 1 cp/die o darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 cp/die come alternativa in caso di carenza di lopinavir/ritonavir.

Il gruppo di lavoro raccomanda di utilizzare formulazione in compresse di lopinavir/ritonavir ed eventualmente in pazienti che avessero difficoltà alla deglutizione passare alla formulazione in sospensione orale. Le compresse di lopinavir/ritonavir non si possono frantumare.



In alternativa, se non fosse disponibile formulazione orale di lopinavir/ritonavir, è disponibile in commercio formulazione di darunavir in sospensione orale (200 ml) da associare a ritonavir bustina da 100 mg.

Terapia antiinfettiva di supporto

La scelta di aggiungere una terapia antibiotica (empirica o mirata) e/o antivirale (oseltamivir) dovrebbe essere effettuata **solo** se vi fosse una ragionevole evidenza di superinfezione batterica o virale e secondo indicazioni cliniche, politiche sanitarie o protocolli in uso.

Accesso ai farmaci

Per la richiesta di uso fuori indicazione di farmaci registrati (lopinavir/ritonavir e cloroquina o idrossicloroquina) è sufficiente compilare il modulo di utilizzo off-label del farmaco e far firmare al paziente (tranne che in caso di stato di necessità) il consenso informato.

Per l'utilizzo di remdesivir, essendo il farmaco non registrato in Italia, è necessario chiedere l'uso compassionevole del farmaco, attraverso la compilazione di una apposita modulistica ad personam, all'azienda Gilead Sciences inc. e ottenere approvazione all'uso dal Comitato Etico.



SCHEMA TERAPEUTICO SEMPLIFICATO

Tipologia di paziente	Presentazione clinica	Trattamento di supporto	Trattamento antivirale	note
Paziente asintomatico		Nessuno - sorveglianza	Nessuno	
Paziente con sintomi respiratori lievi	Febbre (>37,5°C), tosse, sintomi da raffreddamento senza dispnea	Trattamento sintomatico	Nessuno	
- Paziente con sintomi respiratori lievi ma età >70 anni e/o presenza di comorbidità o rischio di aumentata mortalità - Paziente con sintomi respiratori moderati e/o Rx torace con quadro di polmonite	Febbre (>37,5°C), tosse, dispnea da lieve a moderata	Trattamento sintomatico – O2 terapia Se paziente apiretico da >72h in CPAP e/o con peggioramento rapido degli scambi respiratori Valutare: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica).	Lopinavir/ritonavir 200/50 mg 2 cp BID (durata del trattamento da stabilire secondo evoluzione clinica) + Cloroquina 500 mg BID per 20 giorni O Idrossicloroquina 200 mg BID (durata del trattamento da 5 a 20 giorni secondo evoluzione clinica) Regime alternativo a lopinavir/ritonavir: darunavir 800 mg 1 cpQD + ritonavir 100 mg 1 cp QD o darunavir/cobicistat 800/150 mg QD	in caso di necessità di ossigenoterapia potrebbe essere ragionevole richiedere Remdesivir (vedi paziente con sintomi severi)
Paziente con sintomi severi	ARDS o insufficienza respiratoria globale, scompenso emodinamico, insufficienza multiorgano	Necessaria valutazione rianimatoria e trasferimento in terapia intensiva. Pazienti ARDS: dopo 24h dalla diagnosi di ARDS: desametasone 20 mg/die per 5 giorni poi 10 mg/die per 5 giorni (su indicazione intensivistica).	Remdesivir (se disponibile) dose da carico il primo giorno di 200 mg/ev seguito da una dose di mantenimento di 100 mg/ev/die da giorno 2 a giorno 10 + Cloroquina o Idrossicloroquina (vedi sopra) O Lopinavir/ritonavir (vedi sopra) + Cloroquina o idrossicloroquina (vedi sopra) Regime alternativo a lopinavir/ritonavir (vedi sopra)	



Riferimenti bibliografici

1. (Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19)— China, 2020. China CDC Weekly. Accessed February 20, 2020.
<http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9b-fea8db1a8f51>)
2. (Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China - Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020).
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al; Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.
4. Battegay M, Kuehl R, Tschudin-Sutter S, Hirsch HH, Widmer AF, Neher RA. 2019–Novel coronavirus (2019-nCoV): estimating the case fatality rate: a word of caution. Swiss Med Wkly. 2020;150:w20203.
5. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus: old lessons and new lessons. Epidemiol Infect. 2020;148:e22.
6. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
7. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al.; Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. 2020 Feb 7.
8. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when Novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim Guidance. 28 January 2020. WHO/nCoV/Clinical/2020.3).
9. Savarino A., Di Trani L., Donatelli I., Cauda R. Cassone A. New insights into the antiviral effects of chloroquine. Lancet Infect. Dis. 2006; 6: 67–69.
10. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, et al. Virol. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread J. 2005; 2, 69.
11. Yan Y, Zou Z, Sun Y, Li X, Xu KF, Wei Y, Jin N, Jiang C. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. Cell Res. 2013 Feb;23(2):300-2.
12. Multicenter collaboration group of Department of Science and Technology of Guangdong Province and Health Commission of Guangdong Province for chloroquine in the treatment of novel coronavirus pneumonia. Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi. 2020 Feb 20;43(0):E019
13. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, Chan KS, et al. HKU/UCH SARS Study Group. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004 Mar;59(3):252-6.
14. Han W, Quan B, Guo Y, Zhang J, Lu Y, Feng G, et al.. The course of clinical diagnosis and treatment of a case infected with coronavirus disease 2019. J Med Virol. 2020 Feb 19.
15. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, Seong YM, Lee WJ, et al.. Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of COVID-19 Infection in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Infected Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. J Korean Med Sci. 2020 Feb 17;35(6):e79.
16. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Aziz Jokhdar HA, Alothman A, Balkhy HH, et al.; and the Saudi Critical Care Trials group Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-β1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. Trials. 2020 Jan 3;21(1):8.



17. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, et al. Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018;9:e00221-18
18. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020;11:222.
19. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Feb 13. pii: 201922083.
20. 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.