臺北市立聯合醫院
TAIPEI CITY HOSPITAL



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

臺北市立聯合醫院教研部
杜戎玨教學主治醫師
教學主治醫師群
邱婷芳主任
璩大成副總院長

- JamesM. Sanders, PhD, PharmD;
- Marguerite L. Monogue, PharmD;
- Tomasz Z. Jodlowski, PharmD;
- James B. Cutrell, MD

Author Affiliations:
- Department of Pharmacy, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue)
- Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (Sanders, Monogue, Cutrell)
- Pharmacy Service, VA North Texas Health Care System, Dallas (Jodlowski)

Corresponding Author: James B. Cutrell, MD,
- Division of Infectious Diseases and Geographic Medicine, Department of Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019
Published online April 13, 2020.

JAMA | Review

整理日期:2020/04/14

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

JAMA | Review

- 本篇論文主要是總結曾經被提議過或是具有實驗性質的COVID-19治療依據
- 具治療潛力的**新用老藥**: **Chloroquine, Hydroxychloroquine, Lopinavir/Ritonavir**
- 具治療潛力的**研發藥物**: **Remdesivir**
- 具治療潛力的**輔助療法**: **Tocilizumab, convalescent plasma, IVIG**
- 目前仍無大型的隨機分派雙盲試驗(RCTs) 結果顯示任何一種治療方式有顯著療效
- 原本就在**使用ACE inhibitors或是ARB的病人可以繼續使用這些藥物**, 目前並沒有證據顯示這些藥物會增加COVID-19的罹病率或是疾病嚴重度
- 目前WHO所公布的治療準則中**不建議使用皮質類固醇**, 除非伴有其他適應症
- 如果**病人症狀穩定**, 只需要在門診追蹤, 不需要使用氧氣治療, 或是影像學檢查沒有肺炎的情況, 可以**只提供支持療法**
- 若**病人有缺氧或是肺炎的問題**, 特別是年齡超過65歲, 有心臟或肺臟的慢性病, 或是免疫功能低下的患者, 則可考慮使用**特定的治療方式**

JAMA. doi:10.1001/jama.2020.6019
Published online April 13, 2020.

總結

- 本篇論文主要是總結曾經被提議過或是具有實驗性質的COVID-19治療依據
- 具治療潛力的新用老藥: **Chloroquine, Hydroxychloroquine**, Lopinavir/Ritonavir
- 具治療潛力的研發藥物: **Remdesivir**
- 具治療潛力的輔助療法: Tocilizumab, convalescent plasma, IVIG
- 目前仍無大型的隨機分派雙盲試驗(RCTs) 結果顯示任何一種治療方式有顯著療效
- **原本就在使用ACE inhibitors或是ARB的病人可以繼續使用這些藥物**, 目前並沒有證據顯示這些藥物會增加COVID-19的罹病率或是疾病嚴重度
- 目前WHO所公布的治療準則中**不建議使用皮質類固醇**, 除非伴有其他適應症
- 如果病人症狀穩定, 只需要在門診追蹤, 不需要使用氧氣治療, 或是影像學檢查沒有肺炎的情況, 可以只提供支持療法
- 若病人有缺氧或是肺炎的問題, 特別是年齡超過65歲, 有心臟或肺臟的慢性病, 或是免疫功能低下的患者, 則可考慮使用特定的治療方式

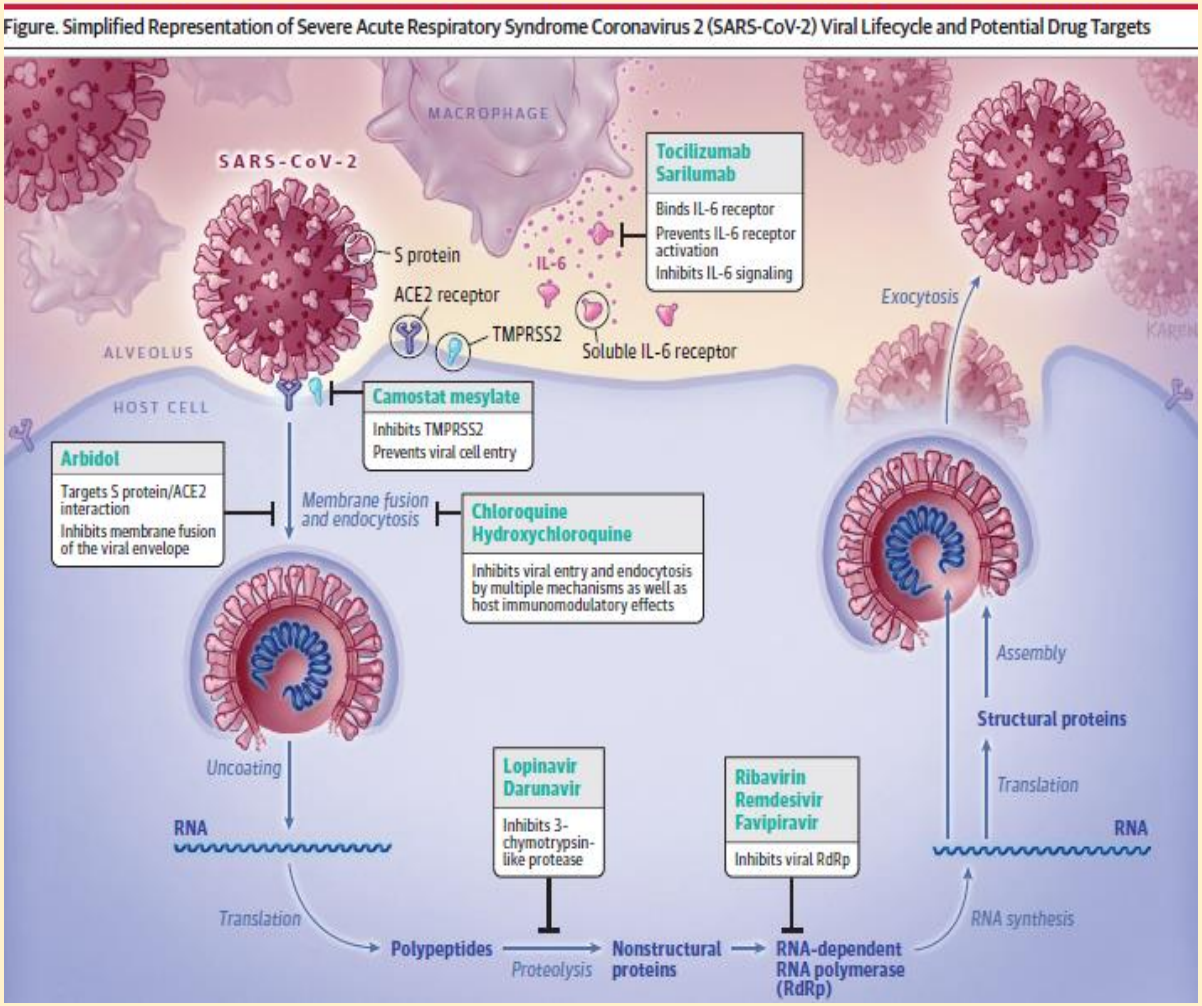
前言

- COVID-19的疫情全球蔓延, 直到2020年4月5日, 全世界超過200多個國家都有案例, 總共有將近120萬人確診, 6.9萬人死亡
- 目前沒有任何隨機分派臨床試驗(randomized clinical trials, RTCs)的證據顯示有任一治療方式能改善COVID-19病人的預後
- 目前也沒有任何臨床試驗的資料支持任一預防性治療(prophylactic therapy)
- 本篇論文主要是總結目前曾經被提議過或是具有實驗性質的COVID-19治療依據, 並提供臨床經驗與治療準則

方法

- 本論文採用文獻回顧的方式, 收集PubMed上所有以英文撰寫之相關論文, 直到2020年3月25日為止
- 搜尋的關鍵字包括: coronavirus, severe acute respiratory syndrome, coronavirus 2, 2019-nCoV, SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERSCoV, and COVID-19 in combination with treatment and pharmacology.
- 依此方式總共收集到1315篇文章, 因為沒有RTCs的文章, 所以作者將case reports, case series 及 review articles全部收納進來, 並檢閱其標題與摘要
- 附加的相關論文則來自於檢閱其所引用之參考論文
- 正在進行中的臨床試驗則用coronavirus infection這個關鍵字在ClinicalTrials.gov上搜尋, 另外在Chinese Clinical Trial Registry中尋找新冠肺炎的相關研究

SARS-CoV-2: 病毒學與藥物作用目標



- SARS-CoV-2是單股RNA病毒, 利用spike (S) 蛋白跟細胞上的angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)受體結合而進入人體細胞
- 人體細胞的TMPRSS2 (type 2 transmembrane serine protease)可以幫助病毒進入細胞中
- 一旦進入細胞之後, 病毒的多蛋白就會合成複製-轉錄複合體(replicase-transcriptase complex), 如此病毒就可以自行複製RNA
- 病毒的外殼結構蛋白則經由複製的RNA轉譯產生, 組裝後將RNA包覆形成新的病毒, 即可破壞細胞釋放出去

- 上圖為病毒的生命週期, 其中有許多步驟可以成為藥物治療標的, 例如非結構性蛋白, 包括:3-chymotrypsin-like protease, papain-like protease, RNA-dependent RNA polymerase
- 其他的藥物治療方式像是阻止病毒進入細胞(viral entry)或是免疫調節路徑(immune regulation pathways)

藥理機轉與藥理參數

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Repurposed agents						
Chloroquine phosphate (Aralen/generic)[9-14]	Blockade of viral entry by inhibiting glycosylation of host receptors, proteolytic processing, and endosomal acidification. Additional immunomodulatory effects through inhibition of cytokine production, autophagy, and lysosomal activity in host cells	500 mg by mouth every 12-24 h × 5-10 d. Available as: 250-mg tablets (salt); 500-mg tablets (salt); 500-mg tablets of chloroquine phosphate (salt) = 300-mg chloroquine base. Dose adjustments: Kidney: creatinine clearance <10 mL/min administer 50% of dose. Hepatic: No dose adjustments in hepatic impairment recommended; use with caution. Administration: Preferable to avoid crushing. If needed, may be crushed and mixed with jam, pasteurized yogurt or similar foods	Hypersensitivity to chloroquine, 4-aminoquinoline compounds, or any component of formulation. Presence of retinal or visual field changes of any etiology (unless benefit outweighs risk)	Common: Abdominal cramps, anorexia, diarrhea, nausea, vomiting. Major: Cardiovascular effects (including QTc prolongation), hematologic effects (including hemolysis with G6PD deficiency, use if benefit outweighs risks), hypoglycemia, retinal toxicity, neuropsychiatric and central nervous system effects, idiosyncratic adverse drug reactions	CYP2D6 and CYP3A4 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks
Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil/ generic)[9-11,15-20]	Hydroxychloroquine shares the same mechanism of action as chloroquine	400 mg by mouth every 12 h × 1 d, then 200 mg by mouth every 12 h × 4 d; alternative dosing: 400 mg by mouth daily × 5 d or 200 mg by mouth 3 times/d for 10 d. Available as: 200-mg tablets of hydroxychloroquine sulfate (salt) = 155 mg hydroxychloroquine base. Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution. Administration: Manufacturer does not recommend crushing tablets; however, some sources suggest that tablets can be crushed and dispersed with water OR compounded into an oral solution	Known hypersensitivity to hydroxychloroquine, 4-aminoquinoline derivative, or any component of the formulation	Adverse drug reactions similar to chloroquine but less common	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C8 substrate	May be used in pregnancy if benefit outweighs risks
Lopinavir/ritonavir (Kaletra)[21-26]	3CL protease	400 mg/100 mg by mouth every 12 h for up to 14 d. Available as: lopinavir/ritonavir, 200-mg/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir, 100-/50-mg tablets; lopinavir/ritonavir 400-mg/100-mg per 5-mL oral solution (can be given via feeding tubes compatible with ethanol and propylene glycol, contains 42% alcohol). Dose adjustments: No kidney or hepatic dose adjustments recommended; use with caution in hepatic impairment. Administration: Food restrictions: Tablets, take without regard to meals; oral solution, take with food. Do not crush tablets; oral solution not recommended with polyurethane feeding tubes	Hypersensitivity to lopinavir/ritonavir or any of its ingredients, including ritonavir. Co-administration with drugs highly dependent on CYP4503A. Co-administration with potent CYP450 3A inducers	Common: gastrointestinal intolerance, nausea, vomiting, diarrhea. Major: Pancreatitis, hepatotoxicity, cardiac conduction abnormalities	CYP3A4 inhibitor and substrate; CYP2D6 substrate; CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 inducer. P-gp substrate; UGT1A1 inducer	May be used in pregnancy; avoid oral solution if possible due to ethanol content
Umifenovir (Arbidol)[27-29]	S protein/ACE2, membrane fusion inhibitor	200 mg every 8 h by mouth 7-14 d. Available as (not in the US): 50-mg and 100-mg tablets, capsules and granules. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment necessary. Hepatic: No specific recommendations available, caution in those with hepatic impairment. Administration: Bioavailability 40%	Known hypersensitivity to umifenovir	Allergic reaction, gastrointestinal upset, elevated transaminases	Metabolized by CYP3A4, monitor with strong inducers/inhibitors	Contraindicated in children <2 y of age (increased sensitivity)

臺北市立聯合醫院
教學研究部

藥理機轉與藥理參數

Table 1. Summary of Pharmacology for Select Proposed COVID-19 Treatments

Agent	Target	Adult dose/administration	Contraindications	Toxicities	Major drug-drug interactions	Special populations
Investigational agents						
Remdesivir[30-32]	RNA polymerase inhibitor	200 mg × 1, 100 mg every 24 h IV infusion. Available as: 5-mg/mL vial (reconstituted). Dose adjustments: Kidney: Not recommended for GFR <30. No kidney/hepatic dose adjustment currently recommended but holding doses may be considered if significant toxicities occur. Administration: 30-min IV infusion	Exclusion criteria based on specific protocols	Elevated transaminases (reversible), kidney injury	Not a significant inducer/inhibitor of CYP enzymes, monitor with strong inducers/inhibitors	Safety in pregnancy unknown, currently recommended to avoid
Favipiravir[33,34]	RNA polymerase inhibitor	Doses vary based on indication, limited data available. Available as (not in the US): 200-mg tablet. Dose adjustments: Kidney: no dose adjustment recommended, limited data available, Hepatic: Dose adjustment considered in Child-Pugh C, increased exposures observed in Child-Pugh class A to C. Administration: Tablet can be crushed or mixed with liquid, bioavailability >95%	Exclusion criteria based on specific protocols	Hyperuricemia, diarrhea, elevated transaminases, reduction in neutrophil count	CYP2C8 and aldehyde oxidase inhibitor, metabolized by aldehyde oxidase and xanthine oxidase	Contraindicated during pregnancy, metabolite found in breast milk
Adjunctive therapies						
Tocilizumab (Actemra)[35,36]	IL-6 inhibition- reduction in cytokine storm	400 mg IV or 8 mg/kg × 1-2 doses. Second dose 8-12 h after first dose if inadequate response. Available as: IV infusion injection: 80 mg/4 mL (20 mg/mL); 200 mg/10 mL (20 mg/mL); 400 mg/20 mL (20 mg/mL) in single-dose vials for further dilution prior to IV infusion. Dose adjustments: Kidney: No dose adjustments recommended in mild or moderate kidney impairment. Not studied in patients with severe impairment. Hepatic: No dose adjustments recommended (not studied); initiate based on benefit. Administration: Infuse over 60 min, should not be infused concomitantly in the same IV line with other drugs	Known hypersensitivity to tocilizumab or any components of the formulation. Caution in patients with neutropenia (<500 cells/μL) or thrombocytopenia (<50 000/μL)	Common: Increase in upper respiratory tract infections (including tuberculosis), nasopharyngitis, headache, hypertension, increased AST, infusion related reactions. Major: Hematologic effects, infections, hepatotoxicity, gastrointestinal perforations, hypersensitivity reactions	In vitro data suggested that IL-6 reduces mRNA expression for several CYP450 isoenzymes, including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4. May decrease levels of substrates	Safety in pregnancy unknown; may cause harm to the fetus

Abbreviations: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; AST, aspartate aminotransferase; 3CL, 3-chymotrypsin-like; COVID-19, coronavirus disease 2019; CYP, cytochrome P450; G6PD, glucose-6-phosphate-dehydrogenase; GFR, glomerular filtration rate; IV, intravenous; P-gp, P-glycoprotein; UGT1A1, UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1.

上述表格整理了至今有提議過的藥物治療方式或輔助治療方式的機轉與藥理參數

目前正在進行的臨床試驗

- 在ClinicalTrials.gov網頁上用COVID或coronavirus或SARS-COV-2搜尋的話, 目前有351個正在進行的臨床試驗, 到2020年4月2日為止, 其中有291個是針對COVID-19的試驗
- 在這291個臨床試驗中, 大約有109個試驗涵蓋了使用藥物來治療COVID-19的成年患者, 而其中有82個是介入研究(interventional studies), 有29個是安慰劑對照研究(placebo-controlled trials)
- 分別描述這些研究的話, 共有11個進入phase 4, 36個進入phase 3, 36個進入phase 2, 4個進入phase 1
- 有22個試驗並未分類或資料無法取得

選定藥物總論(老藥新用)

- 之前用來治療SARS跟MERS的藥物, 就是用來治療SARS-CoV-2的潛力藥物
- 不過許多在實驗(in vitro)中對SARS-CoV跟MERS-CoV有效的藥物, 後來在SARS或MERS疫情爆發時, 效果並不一致
- 對SARS或MERS治療研究的meta-analysis也並未發現特定有效的治療方式
- 下面幾種藥物可能對治療COVID-19有幫助

(1) Chloroquine & Hydroxychloroquine

(2) Lopinavir/Ritonavir & 其他 antiretrovirals

(3) Ribavirin

(4) 其他抗病毒藥物: Oseltamivir (克流感), Umifenovir

(5) 其他藥物

Chloroquine & Hydroxychloroquine

- Chloroquine 及Hydroxychloroquine 都是抗瘧疾(malaria)藥物, 還有用來治療慢性發炎疾病, 例如紅斑性狼瘡(SLE), 類風溼性關節炎(RA)
- Chloroquine 及Hydroxychloroquine經由抑制宿主細胞受體的糖化(glycosylation), 蛋白質分解(proteolytic processing), 及內質體酸化(endosomal acidification)來阻止病毒進入細胞內
- 他們同時也具有免疫調節的作用, 例如減少細胞激素(cytokine)的產生, 抑制宿主細胞自噬(autophagy)與溶小體(lysosome)的活性
- 對SARS-CoV-2 in vitro的EC_{50} (EC_{50}=half-maximal effective concentration)如下, Chloroquine的EC_{50}=23.9μM, Hydroxychloroquine的EC_{50}=6.14μM

Chloroquine & Hydroxychloroquine

- 中國有報導指出使用Chloroquine成功治療了100位COVID-19的患者, 但是該臨床試驗並未發表於任何同儕審閱的期刊
- 在法國有一項開放式非隨機分派的試驗(open-label nonrandomized trial), 總共收納了36位病人 (hydroxychloroquine 組 20位, 對照組16位), 實驗組每8小時口服一次hydroxychloroquine(200mg), 和僅接受一般標準照顧之對照組相比, 在第6天的病毒廓清率(從鼻咽拭子檢體測量)為70% (14/20) 比 12.5% (2/16) (p=0.001)
- 同一個研究顯示, 如果hydroxychloroquine加上azithromycin (n=6), 則病毒廓清率高達100% (6/6), 高於只使用hydroxychloroquine的57% (8/14)

Chloroquine & Hydroxychloroquine

上述法國的實驗有幾項限制之處

- 樣本數太少 (總共才36人)
- 無法忍受藥物副作用而中止試驗的人比例偏高 (有6人因為無法忍受副作用而從Hydroxychloroquine組被移除)
- 每個病人的病毒量(baseline viral loads)都不同, 且沒有臨床治療結果的報告
- 藥物的心臟毒性(cardiotoxicity)

一項在中國的實驗, 將30個病人隨機分組, 實驗組病人除了標準照顧之外,每天服用一次hydroxychloroquine (400mg) , 對照組只接受標準照顧, 結果在第7天, 兩組的病毒廓清率差不多(86.7% vs 93.3%, p>0.05)

目前幾個檢測醫護人員使用chloroquine作為預防性投藥, 或是在高風險暴露後使用hydroxychloroquine作為事後預防的RCTs正在進行收案中

Chloroquine & Hydroxychloroquine

- 用來治療COVID-19的chloroquine 劑量包括500mg qd 或是bid, 但目前有沒資料顯示最佳劑量為多少?
- 一項藥物動力學研究建議用來治療COVID-19的hydroxychloroqine劑量為loading dose 400mg bid X 1天, 然後 200mg bid
- Chloroquine及Hydroxychloroquine在治療SLE及瘧疾病人已有很多的經驗, 但是約有小於10%左右的機率會出現嚴重的副作用, 包括QTc prolongation, 低血糖, 神經及精神上的作用, 以及視網膜病變
- 在使用chloroquine或是hydroxychloroquine之前, 要做基本的EKG檢查, 尤其是同時有使用azithromycin及fluoroquinolones的病人, 不過使用chloroquine治療COVID-19的病人則未有明顯的副作用發生
- 在懷孕婦女使用chloroquine及hydroxychloroquine是安全的

Lopinavir/Ritonavir and other Antiretrovirals

- Lopinavir/ritonavir是美國FDA核准用來治療HIV的藥物, 在實驗室中發現它能經由抑制 3-chymotrypsin-like protease來降低冠狀病毒的活性
- 目前沒有在實驗室中用Lopinavir/ritonavir抑制SARS-CoV-2的資料被發表
- Lopinavir/ritonavir用於SARS治療的臨床研究顯示能夠降低死亡率與插管率, 但因為只是回溯性的觀察性研究, 所以結果無法作為有效的定論
- 早期使用Lopinavir/ritonavir來治療COVID-19的報告多是個案報告或是小型的回顧性非隨機分配的研究, 所以無法確定其治療效果
- Cao et al 曾報告一個開放式RCT的研究, 共收集了199位COVID-19的病人, 比較Lopinavir/ritonavir治療與標準治療(standard care)的差異

(1) 初步治療結果顯示在症狀改善的7個指標分數評估部分, 兩組並無差異

(2) 在比較病毒廓清率與第28天的死亡率, 兩組也無顯著差異

Lopinavir/Ritonavir and other Antiretrovirals

- 目前最常用於臨床研究的Lopinavir/ritonavir劑量為400mg/100mg bid, 一次療程使用14天
- 使用時須注意Lopinavir/ritonavir與其他藥物的交互作用及可能的副作用, 包括腸胃不適, 噁心, 腹瀉 (28%), 肝毒性(2~10%)
- 在COVID-19的病人使用Lopinavir/ritonavir需注意副作用可能會更嚴重, 因為有20~30%的COVID-19病人肝指數都會升高
- 最近一份RCT的研究顯示大約有50%使用Lopinavir/ritonavir治療的病人都會有副作用, 且有14%的病人因為腸胃症狀而停止治療
- 藥物造成的轉氨酶升高(transaminitis)需要特別關注, 因為它可能加重COVID-19病人的肝功能進一步受損, 所以在治療COVID-19病人的臨床試驗中, ALT升高的病人會被排除, 以免病人連其他藥物都無法使用

Lopinavir/Ritonavir and other Antiretrovirals

- 其他抗反轉錄病毒藥物(antiretrovirals), 包括蛋白酶抑制劑(protease inhibitors) 及 嵌合酶鍊轉移抑制劑 (integrase strand transfer inhibitors) 也具有潛在治療SARS-CoV-2的效果
- 在體外細胞(in vitro) 實驗中, 顯示darunavir (用於治療HIV的藥物)具有對抗SARS-CoV-2的活性, 但目前沒有臨床使用的結果, 而中國有一項用darunavir/cobicistat 治療COVID-19的RCT正在進行中

Ribavirin

- Ribavirin, 一種鳥嘌呤核甘酸類似物(guanine analogue), 可以抑制病毒的RNA-dependent RNA polymerase
- 在體外細胞(in vitro)實驗中, Ribavirin抑制SARS的能力有限, 而且需要很高的濃度才能抑制病毒複製 (例如 1.2~2.4g po q8h)
- 系統性的回顧30篇使用ribavirin治療SARS的臨床試驗論文顯示, 其中26篇的治療結果並不一致, 另外4篇研究顯示可能反而有害, 包括血液毒性或是肝毒性, 約有60%的病人會出現溶血性貧血, 75%會有ALT上升的情況
- 用Ribavirin治療MERS, 通常會合併使用干擾素(interferons), 但是對臨床結果與病毒廓清率並無顯著好處
- 目前用Ribavirin治療SARS-CoV-2的研究仍然很少

Other antivirals

- Oseltamivir (克流感), 一種神經胺酶抑制劑(neuraminidase inhibitor), 可用來治療流行性感冒(influenza), 但是至今未有治療SARS-CoV-2的實驗室結果
- 在中國COVID-19疫情大爆發時, 很多病人使用oseltamivir治療, 直到被發現其實是SARS-CoV-2的感染, 目前有些臨床試驗是將此藥物用於對照組, 而非實驗組, 一旦流感病人被排除之後, oseltamivir對於COVID-19並無治療效果
- Umifenovir (Arbidol),是直接阻斷S protein與ACE2的鍵接, 阻止病毒進入細胞內, 目前俄羅斯與中國都准許用於流感的治療, 而過去在實驗室中用於抑制SARS的研究資料也顯示其具有治療COVID-19的潛力
- 目前用來治療COVID-19的研究劑量為200mg q8h, 一項非隨機分派的研究顯示, 67位COVID-19的病人平均接受Umifenovir治療9天(中位數)後, 死亡率比對照組低 (0%[0/36] vs 16%[5/31], 而出院率比對照組高

Miscellaneous agents

- Interferon-α 及 –β (干擾素) 曾用於其他冠狀病毒的治療, 而Interferon–β對MERS有治療效果, 大部分的研究都是使用ribavirin或lopinavir/ritonavir時, 合併使用干擾素, 不過體外細胞實驗結果與動物實驗結果互相衝突, 且缺乏臨床治療研究, 所以目前並不建議用於治療SARS-CoV-2, 目前中國的治療準則是把干擾素放在另類治療或是合併治療中
- 其他免疫調節劑 (immunomodulatory agents)在實驗室中具有抑制SARS-CoV-2的活性, 包括baricitinib, imatinib, dasatinib, 及cyclosporine, 但至今前沒有動物實驗或人體實驗的資料, 所以目前並不建議用於COVID-19的治療
- Nitazoxanide是傳統上用來治療寄生蟲的藥物, 但同時也具有抗病毒的能力, 在實驗室中發現Nitazoxanide可以抑制MERS及SARS-CoV-2, 因為它本身的安全性高, 所以可用於治療SARS-CoV-2的臨床試驗中

Miscellaneous agents

- Camostat mesylate, 是一種在日本用於治療胰臟炎的藥物, 因為它能抑制TMPRSS2 (serine protease), 所以能阻斷病毒進入宿主細胞中, 這樣的特性也讓它可能成為具潛力的COVID-19治療藥物
- SARS-CoV-2使用ACE2 受體進入宿主細胞, 這項發現也刺激了使用ACE inhibitor或是angiotensin receptor blockers是否能治療COVID-19, 或是反而會使病情更惡化的討論
- ACE inhibitor會使細胞膜上ACE2 receptor的表現增加, 理論上應該會增加病毒進入細胞的機會, 因此讓病情惡化; 相反的, angiotensin receptor blockers可以阻斷ACE2 receptors, 所以理論上會讓病情改善
- 目前相關的研究仍在進行中, 如果病人已經在服用上述任一種藥物時, 建議可持續使用

選定研發藥物-Remdesivir

- Remdesivir, 過去稱為GS-5734, 為一種單磷酸前驅藥物(monophosphate prodrug), 在體內會被代謝成活性的C-adenosine nucleoside triphosphate analogue.
- Remdesivir是在藥物篩檢過程中發現它具有抑制RNA病毒的能力, 包括Coronaviridae, Flaviviridae, 還可用於伊波拉病毒(Ebola virus)爆發時的治療
- Remdesivir對數種冠狀病毒都具有抑制能力, 對SARS-CoV-2的EC_{50}為0.77 μM, 而 EC_{90} 為1.76 μM, 所以是非常具有潛力的COVID-19治療藥物
- 目前有關Remdesivir的安全性與藥動學的Phase 1 臨床研究正在進行中, 靜脈注射劑量從3mg 到225mg的耐受性都很好, 而且沒有肝毒性或是腎毒性
- Remdesivir在3mg ~225mg這樣的劑量下, 會呈現線性的藥物動力學, 且細胞中的半衰期(half life) 超過35小時

選定研發藥物-Remdesivir

- 目前靜脈灌注的loading dose 為 200mg, maintenance dose為100mg qd , 不需要進行肝臟或腎臟的劑量調整, 但對GFR小於30mL/min的病人則不建議
- Remdesivir首次被用於臨床使用是為了治療伊波拉病毒, 之後有幾個用於治療COVID-19成功的個案報告發表, 目前有數個針對Remdesivir治療COVID-19的臨床研究正在進行中(NCT04292899, NCT04292730, NCT04257656, NCT04252664, NCT04280705), 尤其是美國國家衛生研究院(NIH)正在執行的安慰劑雙盲測試研究 (NCT04280705)最為重要
- 必須提醒的是, 目前Remdesivir仍不是FDA核可的藥物, 所以必須指經由恩慈療法(compassionate use, 只限於小於18歲的兒童及孕婦) , 申請臨床試驗之外的特准(expanded access, 即不符合臨床試驗召募條件的患者, 經申請後特准使用)或是參加臨床試驗 (clinical trial), 才能獲得此藥物的治療

選定研發藥物-Favipiravir

- Favipiravir, 即T-705,為嘌呤核甘酸 (purine nucleotide)的前驅藥物, favipiravir ribofuranosyl-5′-triphosphate, 可抑制RNA polymerase 及病毒複製
- 在實驗室中, Favipiravir 在E6 cells中抑制SARS-CoV-2的EC_{50}為61.88μM/L
- 針對COVID-19的治療, 建議loading dose為 2400mg~3000mg q12h x 2 劑, maintenance dose 為 1200~1800mg q12h, 半衰期大約是5小時
- Favipiravir有些輕微的副作用, 但大致上病人都能忍受, 只是可能因此無法使用更高的劑量, 目前該藥只能在日本取得
- 在一項多中心隨機分配的前瞻性研究中, 比較Favipiravir (n=120)與Arbidol (n=120)對於中重度COVID-19病人的治療效果, 顯示在第7天時中度病人的復原比率, Favipiravir 組高於Arbidol組 (71.4% vs 55.9%, p=0.019), 但對重度病人則無顯著差異

選定研發藥物

- 美國化學協會(American Chemical Society)從2003年起分析有關人類冠狀病毒的治療與疫苗之相關研究資料, 至今共分析了3000種以上具有治療冠狀病毒潛力的小分子藥物, 此分析同時報告了超過500位使用生物製劑治療的病人, 包括治療性抗體 (therapeutic antibodies), 細胞激素 (cytokine), RNA治療 (RNA therapies), 以及疫苗(vaccines)
- 另一項尚未發表之有關SARS-CoV-2與人類蛋白質互動地圖(protein-protein interaction maps) 分析發現332種高度蛋白質互動的情況, 其中有66種具有能被藥物作用(druggable) 的人類蛋白質, 這些蛋白質都可以被FDA已經核准的藥物所作用, 預期這樣的分析有助於發展能對抗或是預防COVID-19藥物

輔助療法 (Adjunctive therapies)--corticosteroids

- 使用類固醇的理由是預期能減少患者肺部的發炎反應, 減少肺部傷害及急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 但是這項好處可能被副作用所蓋過, 包括延遲病毒廓清以及增加二次感染的機率
- 在SARS及MERS的觀察性研究中發現, 使用類固醇跟增加生存率並沒有關係, 但是卻跟延遲呼吸道及血液中病毒的廓清以及高血糖, 精神病, 還有失血管性壞死(avascular necrosis)等併發症的發生有高度相關性
- 2019年一項分析10個觀察性研究的統合性分析 (meta-analysis)顯示, 在6548位因流感導致肺炎的患者中, 使用類固醇反而會增加死亡率(risk ratio [RR], 1.75 [95% CI, 1.3-2.4];P < 0.001),或是二次感染的風險會增加約2倍左右(RR, 1.98 [95% CI, 1.0-3.8]; P = 0.04)
- 但是類固醇對於ARDS以及敗血性休克(septic shock)的效果則仍有爭議

輔助療法 (Adjunctive therapies)--corticosteroids

- Russell et al 認為類固醇能帶來好處的情況多是細菌感染, 而不是病毒感染
- 在中國一項納入201位COVID-19患者的回溯性研究顯示, 那些出現ARDS的病人中, 使用methylprednisolone的患者的死亡率, 低於那些沒有使用類固醇的患者的死亡率 ((23/50 [46%] with steroids vs 21/34 [62%] without; HR, 0.38 [95% CI, 0.20-0.72])
- 但是上述研究可能有收案偏差(bias)或是其他干擾因素(confounding factors), 所以使用類固醇來治療COVID-19的病人仍然可能造成潛在性的傷害, 除非病人同時伴隨著強烈的適應症, 例如慢性阻塞性肺病, 或是頑性休克的情況

輔助療法: anticytokine or immunomodulatory agents

- 單株抗體 (monoclonal antibodies): 可直接作用在發炎細胞激素(cytokine)上或是其他非特異性免疫反應 (innate immune response), 所以可作為治療COVID-19的輔助療法
- 其治療原理在於強烈的免疫反應或是細胞激素風暴(cytokine storm)被認為是造成肺部或是其他器官傷害的主要原因, 根據中國的研究顯示, IL-6是造成發炎反應失控的主要驅動因素, 所以IL-6的單株抗體理論上可以延緩這樣的現象
- Tocilizumab, 一種IL-6 受體拮抗劑的單株抗體, 已被FDA核准用於治療類風濕性關節炎(RA)與細胞激素釋放症候群(cytokine release syndrome), 因為這樣的治療經驗, tocilizumab曾被用於少數嚴重的COVID-19患者身上, 並獲得成功

輔助療法:anticytokine or immunomodulatory agents

- 一項收納21位COVID-19病人的研究顯示, 只要接受一劑400mg的tocilizumab治療, 就可讓91%的病人獲得改善, 包括呼吸症狀緩解, 快速退燒, 順利出院等等, 不過缺乏對照組的資料, 讓這份研究的結果可信度降低
- 目前在中國有數個tocilizumab的RCT研究正在進行(NCT04310228, ChiCTR200002976), 而使用tocilizumab治療也被納入中國國家治療準則中
- Sarilumab, 是另一種IL-6受體拮抗劑, 已被核准於類風溼性關節炎的治療, 目前已有一個治療COVID-19住院病人的多中心雙盲 phase 2/3 的研究在進行 (NCT04315298)
- 其他正在中國或是美國進行臨床研究的單株抗體或免疫調節劑包括 bevacizumab (NCT04275414), fingolimod (NCT04280588), and eculizumab (NCT04288713).

輔助療法: immunoglobulin therapy

- 其他可能有助益的輔助療法包括使用復原病人的血漿(convalescent plasma)或是高免疫之免疫球蛋白(hyperimmune immunoglobulins), 理由是這些抗體能幫忙中和病毒或是被感染的細胞之免疫清除(immune clearance)
- 過去有數個用復原病人的血漿來治療SARS跟MERS研究, 還有HIN1 influenza A 的研究顯示, 使用這樣的血漿治療可以降低死亡率(20%vs 54.8%; P =0.01).
- Mair-Jenksins 發表過一項統合分析, 包含8個觀察型研究, 共納入714位SARS或是嚴重的流感病人, 給予復原病人血漿或是高免疫之免疫球白, 跟減少死亡率有相關性(odds ratio,0.25[95%CI, 0.14-0.45]; I^2 = 0%), 雖然這項研究的品質不高, 也可能有bias
- 理論上, 這種治療方法在被感染的7~10天內會有效益, 原因是此時血中病毒量(viremia)到達高峰, 但是身體的初級免疫反應還沒出現

輔助療法: immunoglobulin therapy

- 雖然目前市售的免疫球蛋白應該缺乏對SARS-CoV-2的保護性抗體, 但是隨著全球COVID-19的病人康復人數越來越多,對SARS-CoV-2有保護性的免疫球蛋白來源也越來越多, 故有必要針對免疫球蛋白的安全性與效用進行試驗
- 最近有一份在中國武漢針對3位COVID-19病人使用IVIG (0.3~0.5g/kg/d x 5 days) 的研究
- 在2020年3月24日, 美國FDA針對COVID-19復原病人血漿的使用與捐贈者篩選制定了緊急新藥使用調查準則
- 目前也有一些尚未發表的臨床前期研究正在發展能阻斷SARS-CoV-2感染的人類單株抗體 (也能阻斷SARS-CoV)
- 在未來要阻止SARS-CoV-2疫情爆發最有效的方法就是發展疫苗, 但是至少要有12~18個月的時間才能完成研發

現今的臨床治療經驗與建議

- 目前許多已經發表的臨床治療經驗論文多來自中國或是早期受疫情影響的國家, 因此治療的結果, 包括病死率 (case-fatality rate), 都必須謹慎解讀, 因為可能存在許多的干擾因素(confounding)與篩選偏差(selection bias), 甚至檢測方式與治療方式的不同, 也會有所影響
- 美國CDC在2020年3月7日發布了COVID-19的臨床治療準則, 特別指出目前對COVID-19並沒有特定性的治療方法, 並且強調治療方法應該涵蓋感染的避免與控制, 以及對併發症的支持療法, 該準則特別提出說不該使用類固醇, 除非有其他適應症, 至於目前正在研究中的治療方式, 例如使用Remdesivir, 則建議應透過恩慈療法或是參與臨床試驗取得藥物

現今的臨床治療經驗與建議

- 世界衛生組織(WHO)在2020年3月13日公布的臨床處理準則也說明目前沒有任何證據顯示有特定的COVID-19治療方式有顯著的效果, 此準則強調支持療法的重要性, 包括症狀治療, 處理ARDS, 細菌感染與敗血症的處置
- WHO發布的準則同樣強調治療病毒性肺炎不應使用類固醇, 除非是臨床研究, 而目前正在研究中的藥物應只在隨機分配式的臨床試驗中使用
- 目前WHO公布了一項全球性的大試驗(global megatrial), 稱作SOLIDARITY (團結), 其試驗設計為將確診患者隨機分配到標準照顧 (standard care)的對照組或是使用以下4種藥物中的1種作為治療的實驗組 ((remdesivir, chloroquine or hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir, or lopinavir/ritonavir plus interferon-β)

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[51]	Yang et al, 2020[93]	Young et al, 2020[94]	Kujawski et al, 2020[66]	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)	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.

臺北市立聯合醫院 教學研究部

臺北市立聯合醫院
教學研究部

Box 1. Clinical Treatment Guidance and Other Useful Resources

International and Select National or Institutional Clinical Management Guidance

World Health Organization Clinical Management Guidance (interim guidance, updated March 13, 2020)
https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected

US Centers for Disease Control and Prevention COVID-19 clinical care (interim guidance, updated March 7, 2020)
https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html

Chinese National Health Commission novel coronavirus pneumonia diagnosis and treatment plan (provisional 7th edition, updated March 3, 2020)
Chinese original: http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/5486705/files/ae61004f930d47598711a0d4cbf874a9.pdf
English translation: https://www.chinalawtranslate.com/wp-content/uploads/2020/03/Who-translation.pdf

Italian Society of Infectious and Tropical Diseases handbook for care of people with COVID-19 (edition 2.0, updated March 13, 2020)
Italian original: http://www.simit.org/IT/simit/sezioni-regionali.xhtml/sezione/112-lombardia/comunicazioni/1
English translation: https://drive.google.com/file/d/1eXE6espkYp6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQjg/view

University of Washington
https://covid-19.uwmedicine.org/Pages/default.aspx

JAMA Network COVID-19 site
https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert

Clinical Trials Registries/Resources

Clinical trials (US)
https://clinicaltrials.gov/ct2/search

Clinical trials (China)
http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx

National Institutes of Health COVID-19 page
https://www.nih.gov/health-information/coronavirus

Drug-Drug Interaction Websites

University of Liverpool
https://www.covid19-druginteractions.org/

Micromedex (version 2.0)
https://www.micromedexsolutions.com/

Clinical Pharmacology
https://www.clinicalpharmacology.com

Facts and Comparisons 4.0/Lexicomp
https://fco.factsandcomparisons.com
https://online.lexi.com

Epocrates
https://epocrates.com

Medscape drug reference
https://reference.medscape.com

Guidance for Special Populations

Solid organ transplantation
https://www.myast.org/covid-19-information#

Surviving Sepsis Campaign: guideline on the management of critically ill adults with COVID-19
https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763879

Care of patients with cancer during COVID-19 pandemic
https://jnccn.org/fileasset/jnccn1804-Ueda_20118_preprint.pdf

Pregnancy
https://www.acog.org/topics/covid-19

Persons with HIV
https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/8/covid-19-and-persons-with-hiv--interim-guidance-/0

Box 2. COVID-19 Clinical Management: Frequently Asked Questions

1. Have any medical therapies been definitively shown to improve outcomes in a patient with COVID-19?
At this time there are no medical therapies that have been definitively shown to improve outcomes in patients with COVID-19. A number of drugs have demonstrated in vitro activity against the SARS-CoV-2 virus or potential clinical benefits in observational or small, nonrandomized studies. Adequately powered randomized clinical trials are currently enrolling and needed to establish the efficacy of these proposed therapies.

2. Should hydroxychloroquine and/or azithromycin be prescribed for patients with severe symptoms from COVID-19?
The reported clinical benefits of the combination of hydroxychloroquine and azithromycin for patients with COVID-19 come either from media reports or nonrandomized trials with small numbers of participants (<100 patients). The documented benefit of hydroxychloroquine with or without azithromycin is very limited, especially in severe disease. While these medications, individually or in combination, may prove efficacious, these benefits need to be established with randomized clinical trials prior to widespread adoption of these treatments.

3. Should I stop ARBs/ACE inhibitors in my older patients and those at high risk for severe illness from COVID-19?
Major institutions and societies, including the Centers for Disease Control and Prevention, the American Heart Association, the Heart Failure Society of America, and the American College of Cardiology recommend continuation of ACE inhibitors or ARB medications for all patients already prescribed those medications for another indication. There is currently no human evidence establishing a link between the use of these medications with an increased risk of COVID-19 acquisition or illness severity.

4. What is the role of immunomodulatory drugs such as IL-6 receptor antagonists or corticosteroids in the management of patients with COVID-19?
Given the important role the immune response plays in the complications of COVID-19, active clinical trials are evaluating immunomodulatory drugs (such as IL-6 receptor antagonists) in this disease. In patients with "cytokine storm," characterized by marked elevation in inflammatory markers, use of IL-6 receptor antagonists can be considered, preferably in the context of a clinical trial, although these medications can increase risk of secondary infections. The role of corticosteroids remains controversial, and current guidelines from the World Health Organization do not recommend their use unless another concomitant indication exists such as chronic obstructive pulmonary disease exacerbation or pressor-refractory shock. However, their utility in patients with severe COVID-19 with acute respiratory distress syndrome should be further investigated in clinical trials.

5. Which medications have been repurposed to treat COVID-19?
Numerous agents demonstrate in vitro activity against novel coronaviruses, including SARS-CoV-2. Small molecule database screens identified thousands of potential agents. Of these, several repurposed agents used to treat a variety of other disease states (eg, HIV and autoimmune diseases) have been proposed as possible treatment options for COVID-19. Lopinavir/ritonavir and chloroquine or hydroxychloroquine are the medications with the most clinical evidence, either positive or negative, in the treatment of COVID-19. To date, available clinical trials have not demonstrated that any of these drugs are clearly effective.

6. Are there investigational drugs available to treat COVID-19?
Remdesivir is available to COVID-19–infected patients through enrollment in a clinical trial or application for emergency access. In the United States, there are 3 ongoing clinical trials differentiated by severity of disease (eg, moderate vs severe infection) and study design (eg, placebo-controlled). Emergency access is available through an expanded access program. Sites without access to a clinical trial may obtain the drug this way. Also, individual compassionate use for pregnant women and children younger than 18 years of age with confirmed COVID-19 and severe manifestations of the disease may obtain the drug in this manner. Favipiravir is not currently available in the United States.

7. How do I decide if a patient with COVID-19 needs a specific treatment or should receive only supportive care?
The priority should be to enroll a patient in a clinical trial if they qualify. If this is not possible, patients who are stable as an outpatient or have no evidence of oxygen requirement or pneumonia by imaging can generally be managed with supportive care alone. Patients who have evidence of hypoxia or pneumonia, especially those with risk factors for disease progression such as age older than 65 years, cardiac or pulmonary comorbidities, and immunosuppression, can be considered for specific COVID-19 therapy after discussing the risks and benefits with the patient and in accordance with local hospital treatment guidance.

8. What are the limitations of repurposing medications to treat COVID-19?
The use of repurposed medications relies on the assumption that the benefits (in vitro/clinical evidence) outweigh associated risks (adverse drug reactions). One limitation to using repurposed agents is the propensity of these agents to cause acute toxicity. This acute toxicity may outweigh the undefined benefit of a specific antiviral agent. Augmented toxicity with combination therapy, such as heart or liver toxicity, creates potential additional risk and need for close risk vs benefit analysis. Overall, the paucity of evidence demonstrating a clear benefit may not justify the risk of the repurposed agent(s). This is of upmost concern in patients at high risk for toxicity and in situations where adverse events may preclude entry into investigational trials.

ACE indicates angiotensin-converting enzyme; ARB, angiotensin receptor blocker; COVID-19, coronavirus disease 2019; and SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

臺北市立聯合醫院
教學研究部

常見問題FAQ

Q1: 有多少醫學治療方法已被證實能改善COVID-19病人的治療結果

A1: 目前並沒有任何治療方式被證實能改善COVID-19病人的治療結果, 現今發現有些藥物在實驗室中對SARS-CoV-2有抑制效果, 也有些藥物在小型的觀察性研究中顯現可能有治療效果, 現在許多隨機分配型的臨床試驗正在進行中, 希望能探查這些藥物的治療效力

Q2: 我應該對症狀嚴重的COVID-19病人使用hydroxychloroquine或是(同時使用)azithromycin嗎?

A2: 目前針對hydroxychloroquine合併azithromycin的治療效果多來自媒體報導或是非隨機分派之小型研究(少於100個病人)的結果, 所以使用hydroxychloroquine (不論是否合併使用azithromycin)的實證利益(documented benefits)仍然非常有限, 特別是針對重症的個案, 雖然這兩種藥物, 不管是否合併使用, 可能被證明有些療效, 但在廣泛使用此療法之前, 仍需進一步執行隨機分派的臨床試驗結果來證實

常見問題FAQ

Q3:對於年長及有重症風險的COVID-19患者, 我是否該停止使用ARBs/ACE inhibitors?

A3:目前主要的幾個機構與協會, 包括美國CDC, 美國心臟協會, 美國心衰竭協會, 美國心臟學院都建議原本就在使用ACE inhibitors或是ARBs的病人可以繼續使用這些藥物, 目前並沒有證據顯示使用這些藥物會增加COVID-19的罹病率或是疾病嚴重度

Q4: 對於COVID-19病人的處置, 免疫調節劑, 如IL-6 受體拮抗劑或是皮質類固醇所扮演的角色為何?

A4: 因為免疫反應對COVID-19併發症的出現扮演重要角色,所以目前已有數個臨床試驗正在評估這些免疫調節劑(例如IL-6 受體拮抗劑) 的功用, 病人若出現細胞激素風暴的症狀, 例如發炎因子增加, 即可考慮使用IL-6 受體拮抗劑, 最好是在臨床試驗中使用, 但是這些藥物有可能增加二次感染的風險, 至於皮質類固醇的使用比較有爭議, 目前WHO所公布的準則中不建議使用類固醇, 除非同時有其他適應症, 例如慢性阻塞性肺病惡化, 或是使用升壓劑也無效的休克, 然而對於演變成急性呼吸窘迫症候群(ARDS)的患者是否使用皮質類固醇, 仍需要進一步的臨床試驗結果來研究

常見問題FAQ

Q5: 哪些用來治療COVID-19的藥物是『老藥新用』(repurposed)

A5: 許多藥物在體外細胞的實驗室研究中都有抑制SARS-CoV-2的效果, 小分子資料庫的篩選也已找出數千種具有潛在療效的藥物, 其中, 有幾個原本用於治療HIV或是自體免疫疾病的藥物都被重新用於COVID-19治療的臨床研究中, Lopinavir/ritonavir, chloroquine 或是 hydroxychloroquine是目前臨床證據最多的藥物, 不論是有效或是無效, 不過至今已知的臨床試驗中, 都沒有證據顯示這些藥物有清楚的療效

Q6:目前是否有任何研發中的藥物已經可用來治療COVID-19?

A6: Remdesivir是目前已可用於臨床試驗的研發中藥物, 現今美國有三個臨床試驗正在進行中, 且根據臨床嚴重度(中度, 重度)以及試驗設計(如使用安慰劑當對照)來區分, 另外針對確診的孕婦或是小於18歲的小孩可透過恩慈療法的管道取得Remdesivir, 至於Favipiravir目前在美國是無法取得的

常見問題FAQ

Q7: 我該如何幫病人決定是否需要特定的治療還是只提供支持療法?

A7: 首先該病患必須先符合臨床試驗的收案條件, 如果病人不符合收案條件, 例如症狀穩定只需要在門診追蹤, 不需要使用氧氣治療, 或是影像學檢查沒有肺炎的情況, 則可只接受支持療法, 若病人有缺氧或肺炎的問題, 特別是年齡超過65歲, 有心臟或是肺臟的慢性病, 或是免疫功能低下的患者, 則可考慮使用特定的治療方式, 且需要先與病人討論治療過程可能出現的風險及好處, 並遵照收治醫院的治療準則

Q8: 目前用於治療COVID-19之老藥新用(repurposed)的藥物有哪些限制?

A8: 目前使用這些更改治療目的的舊藥(repurposed medications)主要是奠基於好處(實驗室或是臨床試驗)大於壞處(副作用)的假設, 所以其中一種限制就是這些藥物可能造成急性毒性(acute toxicity), 這樣的急性毒性可能會蓋過藥物本身可能的好處, 在使用組合治療(combination therapy)時也可能會增強此藥的毒性,例如心臟毒性或肝毒性, 進而產生額外的風險, 因此需要更詳盡的風險及好處的分析, 總之,少數有清楚益處的證據並無法幫這些舊藥排除可能出現的風險, 這對可能產生高毒性風險的病人而言, 需要再三考量, 並將這樣的病人排除在臨床試驗之外

限制與結論

本篇綜論有以下幾個限制

- 目前已有許多有關COVID-19治療的論文持續在發表中, 這表示研究結果與治療建議會依照新證據的出現而不斷地的改進
- 目前已經發表的論文幾乎都是來自於觀察性的研究或是小型的臨床試驗(小於250人), 這種治療效用樣本的量級可能導致偏差的風險或是不精確的結果
- 本篇綜論只聚焦於成年患者, 所以無法應用到兒童族群
- 本篇綜論只收集以英語撰寫之發表或是翻譯, 所以可能缺乏相關的國際性資料

本篇綜論的結論如下

COVID-19的疫情是這個世代, 且可能是自1918年流感疫情以後, 最為嚴重的全球性健康危機, 目前加速進行的眾多臨床試驗都在研究具有潛力的治療方式, 代表即使在全球大流行的疫情中, 也需要產生高品質的研究證據, 但是至今仍無證據顯示哪種治療是顯著有療效的