

COVID-19 publikationer från vecka 21 - sammanställning från HTA-centrum

Detta brev är en veckovis litteraturgenomgång från PubMed's "Covid-19-hub" <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/research/coronavirus/>. Antalet publikationer var 2484. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Vaccinutveckling och ger dessutom en kommentar under Riskfaktorer. Samtliga konklusioner är artikelförfattarnas egna och sammanställningen ska självklart inte ses som rekommendationer. Gällande riktlinjer för VGR finns här: <https://www.vgregion.se/halsa-och-varld/vardgivarwebben/vardriktlinjer/covid-19/>. Någon systematisk kvalitetsgranskning är inte gjord, även om enskilda studier kan kommenteras avseende kvalitet. I syfte att göra forskningen snabbt tillgänglig publiceras artiklarna tidigt i reviewprocessen och flertalet är därför inte färdiggranskade från tidskriften. Samtliga referenser är från v 21, 2020.

Behandling

En ny placebokontrollerad studie med remdesivir har publicerats i form av en preliminär rapport (Beigel). Det är en multicenterstudie, Adaptive Covid-19 Treatment Trial (ACTT-1), i vilken bl.a flera europeiska länder och USA har deltagit. Under två månader randomiserades 1063 patienter. Primärt utfall var tid till tillfrisknande, vilket utföll till fördel för remdesivir: median 11 dagar (95% KI 9-12) jämfört med 15 dagar för placebo (13-19), relativ risk (RR) 1,32 (1,12-1,55), $p < 0,001$. Mortalitet vid 14 dagar skiljde sig inte signifikant: 7,1% vs 11,9% (hazard ratio (HR) 0,70 (0,47-1,04)). Biverkningar rapporterades i 21,1% vs 27,0%. Vid sub-gruppsanalys tycktes remdesivir förkorta tiden till tillfrisknande oavsett om behandlingen inleddes tidigt eller sent (gräns vid 10 dagars symptomduration). I brevet vecka 18 refererades den randomiserade placebokontrollerade studien om remdesivir från Kina (Wang). Då hade den ännu inte nått PubMed, men uppmärksammats i massmedia. Nu har den slutligen nått PubMed, varför vi nämner den ännu en gång. Huvudresultatet var att tid till klinisk förbättring inte skiljde sig åt statistiskt mellan remdesivir och placebo: median 21 vs 23 dagar, HR 1,23 (0,87-1,75). Den främsta invändningen mot studien är att den bröts i förtid, pga. att insjuknande i Covid-19 i Wuhan hade minskat så mycket att rekryteringen försvårades. Det innebar att 236 patienter analyserades istället för 453 och styrkan i analysen minskade därmed från 80% till 58%, vilket innebar att resultatet blev inkonklusivt, dvs att en positiv effekt inte kunde dokumenteras men inte heller uteslutas. I en kommentar i Lancet diskuterades problemet med att flera randomiserade behandlingsstudier för Covid-19 har avbrutits i förtid eller varit underdimensionerade från början (Norrie). Discovery, ett europeiskt samarbete som fokuserar på antiviral behandling med bl.a. remdesivir, har i veckan publicerat en uppdatering över pågående studier och projektens inriktning (Vanden Eynde).

När det gäller klorokin/hydroxiklorokin (HCQ) har det publicerats ytterligare en systematisk översikt, inkluderande 14 studier, som konkluderade att risken för QT-förlängning och arytmier är stor med dessa läkemedel. Det har refererats i svenska medier, men ännu inte i PubMed, att WHO nu har avbrutit pågående studier med HCQ.



Behandling mot den cytokinstorm som drabbar svårt sjuka har provats med olika läkemedel. Tocilizumab, en monoklonal anti-interleukin (IL)-6 antikropp har tidigare redovisats i flera observationsstudier. Denna vecka presenterades en italiensk retrospektiv kohortstudie med 111 patienter (Quartuccio). Effekterna var svårvärderade då tocilizumabgruppen generellt var sjukare och hade bl.a. högre cytokinnivåer. Övriga immunomodulerande läkemedel har beskrivits i korta fallserier: anakinra, en IL-1 receptor antagonist (Pontali) och thymosin $\alpha 1$ (Liu).

En systematisk översikt sammanfattande litteraturen om behandling med konvalescentserum (Devasenapathy). Det fanns inga kontrollerade studier avseende Covid-19 och från de sex studier på andra coronavirus, influensa och ebola konkluderades indirekt att konvalescentserum möjligen inte har någon eller minimal effekt i behandlingen av Covid-19 och att randomiserade studier behövs.

Andra teorier som förts fram som alternativ i behandlingsarsenalen är mesenkymala stamceller, genom att minska uttrycket av proinflammatoriska cytokiner och reparera skadad vävnad (Rajarshi), statiner, som påverkar lipidmetabolismen och därmed virusets livscykel (Abu-Farha), samt D-vitamin med immunomodulerande egenskaper (de Lucena).

En återkommande diskussion är om och i så fall när behandling med kortikosteroider ska sättas in. I en kohortstudie från USA inkluderades 213 patienter med respektive utan en tre-dagars behandling med metylprednisolon (Fadel). Primärt utfall var eskalering av sjukdom (behov av intensivvård, respirator eller död) vilket inträffade mer sällan i steroidgruppen (34,9% vs. 54,3%, $p=0,005$). Även efter justering av störfaktorer kvarstod en positiv effekt, justerad odds ratio (OR) 0,41 (0,22-0,77).

Slutligen kan nämnas att det har publicerats en öppen randomiserad studie som värderade en traditionell kinesisk örtmedicin med vissa antivirala egenskaper hos 284 patienter (Hu). Författarna rapporterade en positiv effekt avseende tillfrisknandefrekvensen, men det bör noteras att studien inte var placebokontrollerad.

Diagnostik

Det fanns 216 studier som direkt eller indirekt relaterade till diagnostik. Det största antalet studier berörde ämnena röntgenologisk diagnostik (27 st), neurologi/neuromuskulär påverkan (25), tidsförlopp (16), diagnostik på barn (14), nya metoder (13) och antikropsdiagnostik (11).

Artiklarna om bildiagnostik bestod i huvudsak av kinesiska fallserier som bekräftade tidigare kända mönster och kommenteras inte vidare här.

Vad gäller neurologiska symptom vid Covid-19 infektion publicerade Montalvan en systematisk översikt om detta och möjliga bakomliggande mekanismer. Bianchetti påvisade att demens var en oberoende riskvariabel för dödlighet, med OR 1,84 (1,09-3,13). Det vanligaste debutsymptomet i studien var delirium. En svensk studie (Iravani) rapporterade tydliga skillnader mellan smittade och icke-smittades patienters luktupplevelser men studiens värde försvagades av att förekomst av Covid-19 smitta baserades på kliniska symptom, inte RT-PCR. En analys av publicerad litteratur i ämnet (Lehrig) rapporterade luktstörning i 49,6% (46,5-52,7%) och smakstörning i 47,9% (44,8-51,0%) av fallen.

Vad gäller den kliniska bilden hos barn summerade Cui publicerade fallserier med sammanlagt 2597 fall. Ungefär hälften av fallen var PCR-verifierade och resten var baserade på klinisk diagnos. I studien fann man att 7,6% var asymtomatiska, 45,5% hade milda symptom, 4,4% hade allvarliga symptom, 0,9% kritiska symptom och 0,1% av barnen dog. Inkubationstiden uppskattades till 2-10 dagar undantaget två fall där inkubationstiden var 19 respektive 24 dagar.

En amerikansk fallserie rapporterade att småbarn hade högre virusnivåer men färre symptom än äldre barn/tonåringar (Zachariah).

Tidsförloppet av mängd påvisat virus-RNA, symptom, CT-bild, smittsamhet, antikroppsutveckling och immunitet är komplext men viktigt att förstå för tolkning av diagnostiska test. I en kinesisk fallserie utfördes upprepade RT-PCR-test för SARS-CoV-2 och tidsförloppet registrerades (Huang). Virus-RNA var som högst efter 2-4 dagar och sjönk sedan, med varierande förlopp. Mängden virus var högre hos svårt sjuka patienter och lägst hos lindrigt sjuka. Den var också högre i sputum än i svalgprov eller i avföringsprov. Patienter med tecken på kardiovaskulär påverkan hade högre mängd RNA. Kucirka beskrev, baserat på en litteraturgenomgång, provtagningstillfällets relation till risken för falskt negativa RT-PCR test. Risken var som högst (100%) fyra dagar före symptomdebut och minskade sedan till 38% dagen för symptomdebut. Åtta dagar efter symptomdebut var den 20% och ökade igen dag nio till 66%.

Vad gäller virusutsöndring publicerade Noh data gällande RT-PCR positivitet för SARS-CoV-2, symptom och virusutsöndring i en kohort på 199 patienter. I stort sett alla patienter saknade somatiska riskfaktorer, medelåldern var 38 år, 27% var asymtomatiska och hos resten var symptombilden den förväntade. Medelvaraktigheten av virusutsöndring var 24,5 dagar längre hos de med bröstsmärtor och rikliga sputa. Gao gjorde en systematisk översikt över symptomfria fall, där frekvensen varierade dramatiskt, från 1,6% i en stor kinesisk fallserie till 52% på fartyget Diamond Princess. Noh hittade inga konsistenta skillnader i SARS-CoV-2 RNA-utsöndring mellan smittade med eller utan symptom.

Några obduktionsrapporter har publicerats. Buja rapporterade uttalad myokardit i en liten fallserie av obesa patienter. Pesaresi rapporterade förekomst av virus i hjärta, lungor och njure, detekterat med hjälp av elektronmikroskopi. En tysk liten obduktionsserie rapporterade bara tecken till inflammation i lunga och hjärta (Schaller).

Ny metodik för snabbare molekyldiagnostik har utvärderats. Metoderna bygger på flera olika principer: CRISPR (Guo), färgade nanopartiklar (Moitra P), dropp-digital PCR (Suo) och RT-RAA (reverse transcription recombinase-aided amplification) (Xue). Resultaten verkade vara beroende av virusnivåer (Mitchell) och storleken av detta problem varierade mellan de olika testen.

Många publikationer handlade om antikroppsdiagnostik. Bryant diskuterade de generella problemen med serologisk diagnostik och tog även upp aspekten kring hanteringen av framtida epidemier. Cao beskrev specifika SARS-Covid-2 neutraliserande antikroppar i konvalescentserum. French diskuterade flockimmunitet ur ett serologiskt perspektiv. Kontou utförde en metaanalys av jämförelser mellan olika antikroppstest. Suhandynata slutligen, beskrev ett serologiskt test med nästan 100% sensitivitet och specificitet och utvecklingen av IgM och IgG titrar över tid.

Sammanfattningsvis kan sägas att variabiliteten hos det komplexa infektionsförloppet, med variationer av påvisbart virus-RNA taget från olika organsystem, variationer i klinisk symptombild och variationer i röntgenfynd, börjar nu att klarna. Det verkar också vara så att man hos vissa patienter kan påvisa fynd av virus-RNA lång tid efter att sjukdomen kliniskt bedömts som utläkt. Att det på gruppnivå finns ett distinkt specifikt antikroppssvar, med en initial IgM- och en något fördröjd IgG komponent, verkar också klart.

Några viktiga frågor som fortfarande är obesvarade är huruvida fortsatt utsöndring av virus-RNA under konvalescensen också innebär fortsatt smittsamhet, och huruvida det påvisade antikroppsvaret alltid räcker för att skydda mot ny klinisk infektion.

Riskfaktorer

Alla artiklar om riskfaktorer har inte granskats systematiskt men det allmänna intrycket är att den riskfaktorprofil som beskrivits i kinesiska fallserier även gäller i europeiska och amerikanska patientmaterial. Det har kommit en svensk studie där man räknat fram andelen av befolkningen med olika riskfaktorer i våra regioner, i syfte att reda ut om detta kan förklara de relativt stora regionala skillnaderna i risk för död i Covid-19 (Gémes). Något sådant samband sågs inte, ett exempel är att Stockholm (med relativt sett hög risk för Covid-19 död), hade en åldersfördelning med 11% 70 år eller äldre, 6,4% med kardiovaskulär sjukdom och 4% diabetiker, medan i Skåne (med låg risk för Covid-19 död) var motsvarande andelar något högre: 14%, 7,8% och 5,1%.

Vaccinutveckling

Inom vaccinutveckling har det publicerats en översiktsartikel som på ett illustrativt sätt beskrev flockimmunitet och vaccinationernas roll för att nå ett övergripande skydd mot spridning av SARS-CoV-2 i samhället (Clemente-Suárez). Från Frankrike rapporterades resultat från en nationell internetbaserad undersökning där 26% av de svarande uppgav att de inte skulle vaccinera sig om ett vaccin mot SARS-CoV-2 skulle bli tillgängligt (COCONEL Group). Den negativa inställningen mot vaccination var mer utbredd bland låginkomsttagare (37%), bland individer äldre än 75 år (22%) och bland unga kvinnor (18–35 år; 36%), vilka spelar en avgörande roll när det gäller vaccination av barn. Bramer i sin tur påminde om vikten av att fortsätta med nuvarande vaccinationskampanjer för barn, mot andra sjukdomar, trots Covid-19 pandemin.

Det har spekulerats i huruvida lindrigare sjukdomsförlopp i Covid-19 och snabbare immunsvaret mot SARS-CoV-2 hos barn skulle kunna bero på frekvent förekomst av barnvaccinering eller på upprepade infektioner hos barn (Lyu; Netea). Dessa exponeringar för smittämnen skulle kunna leda till så kallad ”tränad immunitet”, dvs. att exponering för ett visst smittoämne skulle framkalla ett skydd mot andra orelaterade patogener via ett ”minne” hos medfödda immunceller (Lyu; Netea), eller bero på särskilt adaptiva egenskaper hos barnens immunceller, eller på förekomst av korskyddande antikroppar hos barn (Lyu).

Frågan om hur stora de antigena skillnaderna är mellan SARS-CoV-2 och SARS-CoV, undersöktes genom att analysera blodplasma från patienter infekterade av respektive virus, samt från infekterade eller immuniserade möss (Lv). Studien visade att medan korsreaktivitet i antikroppsbindning till Spike (S) proteinet var vanligt, verkade korsneutraliserande antikroppsvar mot de båda virusen vara sällsynt förekommande, vilket tydde på icke-neutraliserande antikroppsvar mot konserverade epitoper hos S-proteinet (Lv). Det har föreslagits att det kan finnas kvar en viss korsreaktivitet i T-cells svaret hos individer som tidigare exponerats mot SARS-CoV och senare blivit smittade av SARS-CoV-2 (Leslie). Det har också spekulerats i att en anledning till att en stor del av befolkningen kan hantera SARS-CoV-2 så väl, är att de kan ha en viss restimmunitet från exponering mot någon av de fyra vanliga förkylningsvirus som tillhör coronavirusgruppen (Leslie).

Avseende vaccinutveckling har nya förslag presenterats av olika forskargrupper, såsom utveckling av T-cellsinriktat vaccin, med kandidatmolekyler bestående av SARS-CoV-2 nukleokapsid peptider med associerade HLA-bindande molekyler (Herst), samt design av nya multiepitopsvacciner (Ojha; Peele). En ytterligare studie presenterade en syntetisk DNA-baserad vaccinkandidat riktad mot SARS-CoV-2 S-protein, som efter immunisering av möss och marsvin uppvisade antigenspecifika T-cellssvar, funktionella antikroppar som neutraliserade SARS-CoV-2-infektionen och blockerade S-proteinbindning till ACE2-receptorn samt gav upphov till distribution av SARS-CoV-2 riktade antikroppar till lungorna (Smith).

Skyddande immunitet sågs hos apor, som efter tillfriskande från SARS-CoV-2 inducerad pneumoni åter exponerades för viruset och uppvisade då både humoralt och cellulärt immunsvär med skyddande effekt mot SARS-CoV-2 (Chandrashekar). I en ytterligare studie utvecklades en serie DNA-vaccinkandidater som uttryckte olika former av SARS-CoV-2 Spike protein (Yu). Vaccinerna utvärderades på apor som utvecklade humoral och cellulära immunsvär med neutraliserande antikroppstitrar som var jämförbara med konvalescenta människor och apor infekterade med SARS-CoV-2 (Yu).

SARS-CoV-2 fortsätter att förändras genetiskt över tid, och uppvisar olika aminosyramutationer i de virala proteinerna, vilket åtminstone delvis skulle kunna förklara varierande behandlingseffektivitet hos olika virushämmande läkemedel (Tiwari).

Eftersom viruset konsekvent evolveras för att undvika värdens immunsystem, genom synonyma mutationer, s.k. positiva selektioner, och eftersom mer evolverade virus är bättre på att klara sig, kommer sådana virus sannolikt att bli dominerande i SARS-CoV-2 stammen (Kim).

I en fylogenetisk analys konfirmerades två olika subtyper av SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2a och b), som skiljde sig åt genom en ny synonym mutation, i regionen innehållande en B-cellsepitop i S1-domänen (Kim). SARS-CoV-2b varianterna uppvisade klart reducerade antigenindex jämfört med SARS-CoV-2a i detta specifika område, vilket kan spela en avgörande roll i virusets evolution för att undvika värdens immunsystem. Om de två subtyperna visar sig ha betydande skillnader i serologiska egenskaper kommer ett vaccin för båda subtyperna behövas för att effektivt förhindra Covid-19 (Kim).

Referenser

Abu-Farha M, Thanaraj TA, Qaddoumi MG, Hashem A, Abubaker J, Al-Mulla F. The Role of Lipid Metabolism in COVID-19 Virus Infection and as a Drug Target. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10). doi: 10.3390/ijms21103544.

Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.

Bianchetti A, Rozzini R, Guerini F, Boffelli S, Ranieri P, Minelli G, et al. Clinical Presentation of COVID19 in Dementia Patients. *J Nutr Health Aging.* 2020;1-3. doi: 10.1007/s12603-020-1389-1.

Bramer CA, Kimmins LM, Swanson R, Kuo J, Vranesich P, Jacques-Carroll LA, et al. Decline in Child Vaccination Coverage During the COVID-19 Pandemic - Michigan Care Improvement Registry, May 2016-May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(20):630-1. doi: 10.15585/mmwr.mm6920e1.

Bryant JE, Azman AS, Ferrari MJ, Arnold BF, Boni MF, Boum Y, et al. Serology for SARS-CoV-2: Apprehensions, opportunities, and the path forward. *Sci Immunol.* 2020;5(47). doi: 10.1126/sciimmunol.abc6347.

Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): Report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovasc Pathol.* 2020;48:107233. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107233.

Cao Y, Su B, Guo X, Sun W, Deng Y, Bao L, et al. Potent neutralizing antibodies against SARS-CoV-2 identified by high-throughput single-cell sequencing of convalescent patients' B cells. *Cell.* 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.025.

Chandrashekar A, Liu J, Martinot AJ, McMahan K, Mercado NB, Peter L, et al. SARS-CoV-2 infection protects against rechallenge in rhesus macaques. *Science.* 2020. doi: 10.1126/science.abc4776.

- Clemente-Suárez VJ, Hormeño-Holgado A, Jiménez M, Benitez-Agudelo JC, Navarro-Jiménez E, Perez-Palencia N, et al. Dynamics of Population Immunity Due to the Herd Effect in the COVID-19 Pandemic. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2). doi: 10.3390/vaccines8020236.
- Cui X, Zhang T, Zheng J, Zhang J, Si P, Xu Y, et al. Children with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review of Demographic, Clinical, Laboratory and Imaging Features in 2,597 Pediatric Patients. *J Med Virol*. 2020. doi: 10.1002/jmv.26023.
- de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):597-600. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.025.
- Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, Fang F, Najafabadi BT, Xiao Y, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *Cmaj*. 2020. doi: 10.1503/cmaj.200642.
- Fadel R, Morrison AR, Vahia A, Smith ZR, Chaudhry Z, Bhargava P, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa601.
- French MA, Moodley Y. The role of SARS-CoV-2 antibodies in COVID-19: Healing in most, harm at times. *Respirology*. 2020. doi: 10.1111/resp.13852.
- Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.001.
- Gémes K, Talbäck M, Modig K, Ahlbom A, Berglund A, Feychting M, et al. Burden and prevalence of prognostic factors for severe COVID-19 in Sweden. *Eur J Epidemiol*. 2020;35(5):401-9. doi: 10.1007/s10654-020-00646-z.
- Group C. A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation. *Lancet Infect Dis*. 2020. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30426-6.
- Guo L, Sun X, Wang X, Liang C, Jiang H, Gao Q, et al. SARS-CoV-2 detection with CRISPR diagnostics. *Cell Discov*. 2020;6:34. doi: 10.1038/s41421-020-0174-y.
- Herst CV, Burkholz S, Sidney J, Sette A, Harris PE, Massey S, et al. An effective CTL peptide vaccine for Ebola Zaire Based on Survivors' CD8⁺ targeting of a particular nucleocapsid protein epitope with potential implications for COVID-19 vaccine design. *Vaccine*. 2020. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.034.
- Hu K, Guan WJ, Bi Y, Zhang W, Li L, Zhang B, et al. Efficacy and Safety of Lianhuaqingwen Capsules, a repurposed Chinese Herb, in Patients with Coronavirus disease 2019: A multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine*. 2020:153242. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153242.
- Huang JT, Ran RX, Lv ZH, Feng LN, Ran CY, Tong YQ, et al. Chronological Changes of Viral Shedding in Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa631.
- Iravani B, Arshamian A, Ravia A, Mishor E, Snitz K, Shushan S, et al. Relationship between odor intensity estimates and COVID-19 prevalence prediction in a Swedish population. *Chem Senses*. 2020. doi: 10.1093/chemse/bjaa034.
- Peele AK, Srihansa T, Krupanidhi S, Vijaya SA, Venkateswarulu T. Design of multi-epitope vaccine candidate against SARS-CoV-2: a In-Silico study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020:1-10. doi: 10.1080/07391102.2020.1770127.
- Kim SJ, Nguyen VG, Park YH, Park BK, Chung HC. A Novel Synonymous Mutation of SARS-CoV-2: Is This Possible to Affect Their Antigenicity and Immunogenicity? *Vaccines (Basel)*. 2020;8(2). doi: 10.3390/vaccines8020220.
- Kontou PI, Braliou GG, Dimou NL, Nikolopoulos G, Bagos PG. Antibody Tests in Detecting SARS-CoV-2 Infection: A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(5). doi: 10.3390/diagnostics10050319.

Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction-Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med*. 2020. doi: 10.7326/m20-1495.

Lehrich BM, Goshtasbi K, Raad RA, Ganti A, Papagiannopoulos P, Tajudeen BA, et al. Aggregate Prevalence of Chemosensory and Sinonasal Dysfunction in SARS-CoV-2 and Related Coronaviruses. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020:194599820929278. doi: 10.1177/0194599820929278.

Leslie M. T cells found in coronavirus patients 'bode well' for long-term immunity. *Science*. 2020;368(6493):809-10. doi: 10.1126/science.368.6493.809.

Liu Y, Pang Y, Hu Z, Wu M, Wang C, Feng Z, et al. Thymosin alpha 1 ($T\alpha 1$) reduces the mortality of severe COVID-19 by restoration of lymphocytopenia and reversion of exhausted T cells. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa630.

Lv H, Wu NC, Tak-Yin Tsang O, Yuan M, Perera R, Leung WS, et al. Cross-reactive antibody response between SARS-CoV-2 and SARS-CoV infections. *Cell Rep*. 2020:107725. doi: 10.1016/j.celrep.2020.107725.

Lyu J, Miao T, Dong J, Cao R, Li Y, Chen Q. Reflection on lower rates of COVID-19 in children: Does childhood immunizations offer unexpected protection? *Med Hypotheses*. 2020;143:109842. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109842.

Mitchell SL, George KS. Evaluation of the COVID19 ID NOW EUA assay. *J Clin Virol*. 2020;128:104429. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104429.

Moitra P, Alafeef M, Dighe K, Frieman M, Pan D. Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. *ACS Nano*. 2020. doi: 10.1021/acsnano.0c03822.

Montalvan V, Lee J, Bueso T, De Toledo J, Rivas K. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronavirus infections: A systematic review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020;194:105921. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.105921.

Netea MG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Domínguez-Andrés J, Curtis N, van Crevel R, van de Veerdonk FL, et al. Trained Immunity: a Tool for Reducing Susceptibility to and the Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Cell*. 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.042.

Noh JY, Yoon JG, Seong H, Choi WS, Sohn JW, Cheong HJ, et al. Asymptomatic infection and atypical manifestations of COVID-19: comparison of viral shedding duration. *J Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.035.

Norrie JD. Remdesivir for COVID-19: challenges of underpowered studies. *Lancet*. 2020;395(10236):1525-7. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31023-0.

Ojha R, Gupta N, Naik B, Singh S, Verma VK, Prusty D, et al. High throughput and comprehensive approach to develop multiepitope vaccine against minacious COVID-19. *Eur J Pharm Sci*. 2020:105375. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105375.

Pesaresi M, Pirani F, Tagliabracchi A, Valsecchi M, Procopio AD, Busardò FP, et al. SARS-CoV-2 identification in lungs, heart and kidney specimens by transmission and scanning electron microscopy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(9):5186-8. doi: 10.26355/eurrev_202005_21217.

Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.002.

Quartuccio L, Sonaglia A, McGonagle D, Fabris M, Peghin M, Pecori D, et al. Profiling COVID-19 pneumonia progressing into the cytokine storm syndrome: results from a single Italian Centre study on tocilizumab versus standard of care. *J Clin Virol*. 2020:104444. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104444.

Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. Combating COVID-19 with Mesenchymal Stem Cell therapy. *Biotechnol Rep (Amst)*. 2020:e00467. doi: 10.1016/j.btre.2020.e00467.

Schaller T, Hirschtbühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *Jama*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8907.

Smith TRF, Patel A, Ramos S, Elwood D, Zhu X, Yan J, et al. Immunogenicity of a DNA vaccine candidate for COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11(1):2601. doi: 10.1038/s41467-020-16505-0.

Suhandynata RT, Hoffman MA, Kelner MJ, McLawhon RW, Reed SL, Fitzgerald RL. Longitudinal Monitoring of SARS-CoV-2 IgM and IgG Seropositivity to Detect COVID-19. *J Appl Lab Med*. 2020. doi: 10.1093/jalm/jfaa079.

Suo T, Liu X, Feng J, Guo M, Hu W, Guo D, et al. ddPCR: a more accurate tool for SARS-CoV-2 detection in low viral load specimens. *Emerg Microbes Infect*. 2020:1-30. doi: 10.1080/22221751.2020.1772678.

Tiwari M, Mishra D. Investigating the genomic landscape of novel coronavirus (2019-nCoV) to identify non-synonymous mutations for use in diagnosis and drug design. *J Clin Virol*. 2020;128:104441. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104441.

Vanden Eynde JJ. COVID-19: An Update About the Discovery Clinical Trial. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(5). doi: 10.3390/ph13050098.

Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;395(10236):1569-78. doi: 10.1016/s0140-6736(20)31022-9.

Xue G, Li S, Zhang W, Du B, Cui J, Yan C, et al. A Reverse-Transcription Recombinase-Aided Amplification Assay for Rapid Detection of the 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2). *Anal Chem*. 2020. doi: 10.1021/acs.analchem.0c01032.

Yu J, Tostanoski LH, Peter L, Mercado NB, McMahan K, Mahrokhian SH, et al. DNA vaccine protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Science*. 2020. doi: 10.1126/science.abc6284.

Zachariah P, Halabi KC, Johnson CL, Whitter S, Sepulveda J, Green DA. Symptomatic Infants have Higher Nasopharyngeal SARS-CoV-2 Viral Loads but Less Severe Disease than Older Children. *Clin Infect Dis*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa608.