

COVID-19 publikationer från vecka 18 - 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 1740, dvs samma nivå som föregående vecka. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Riskfaktorer, Åtgärder för att skydda personal samt Vaccinutveckling. Samtliga konklusioner är artikelförfattarnas egna och sammanställningen ska självklart inte ses som rekommendationer för VGR. 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 18, 2020.

Behandling

Det har varit stort fokus på remdesivir under den gångna veckan i den allmänna pressen. Det beror på att det har läckt data från en randomiserad studie från USA. Remdesivir utvecklades för Ebola och har nu testats för Covid-19. Läkemedlet interfererar med virus' replikation och har hämrat virustillväxt i human cellodling (Wang M). En randomiserad placebokontrollerad studie från Kina med negativt resultat publicerades i veckan (Wang Y). Studien avbröts i förtid och analyserades med endast 237 patienter. Primärt utfall, tid till klinisk förbättring, skiljde sig inte åt statistiskt mellan remdesivir och placebo: median 21 vs 23 dagar, hazard ratio 1,23 (95% KI 0,87 – 1,75). Biverkningar som föranledde patienterna att avbryta sin medverkan i studien förekom i 12% resp. 5%. Vissa data från den amerikanska studien, i vilken flera andra länder har medverkat, har redovisats och kommenterats i Nature (Ledford) och BMJ (Mahase) efter en interimanalys i veckan. Studien hade inkluderat mer än 1000 patienter och rapporterade en signifikant kortare tid till klinisk förbättring med remdesivir jämfört med placebo (medel 11 vs 15 dagar). Mortaliteten var 8,0% resp 11,6% ($p=0,059$). Sammanfattningsvis finns det nu två randomiserade studier med delvis motstridiga resultat som redovisats innan den planerade rekryteringen var klar. Svenska Läkemedelsverket får fortlöpande information från pågående studier och kommer att rapportera sin bedömning av effekt och säkerhet hos remdesivir så snart data anses tillräckligt pålitliga.

Publikationer om klorokin/hydroxiklorokin (CQ/HCQ) var fortsatt frekventa. Två nya fallserier, en prospektiv från USA med 201 patienter (Saleh), samt en retrospektiv från Nederländerna med 95 patienter (van den Broek) studerade primärt den kända biverkan med förlängd QT-tid. I dessa relativt små serier fanns inga allvarliga arytmier. Två artiklar diskuterade CQ-profylax ur olika aspekter. Den ena hade undersökt olika tänkbara doser av HCQ inför planering av en randomiserad studie (Al-Kofahi), medan den andra spekulerade om HCQ kunde vara effektivt som profylax då Covid-19 smittan syntes vara lägre i malariadrabbade länder, där behandling med CQ



mot malaria varit vanlig (Sargin). Flera översikter för CQ/HCQ har tillkommit, men kunskapsläget är fortfarande oklart då studierna var av låg kvalitet och visade motstridiga resultat. Det är stort fokus på biverkningar, fr.f.a förlängd QT-tid, men även toxisk påverkan på retina (Ruamviboonsuk).

Tozulimab är en IL-6 blockerare som bland annat används vid behandling av reumatoid artrit. Erfarenheterna av tozulimab vid Covid-19 är ytterst begränsade och består enbart av fallserier och fallrapporter. Under veckan har ytterligare två fallserier publicerats; 63 patienter från Italien (Sciascia) och 20 från Kina (Xu), där författarna beskrev ett positivt förlopp utan biverkningar. Däremot, i en annan serie utvecklade två patienter cytokinstorm under behandling med tozulimab (Radbel). Alla efterlyste kontrollerade studier, vilket krävs för att bedöma effekt och säkerhet. Zhang S har identifierat två pågående randomiserade studier med tozulimab som inkluderar patienter med svår Covid-19, en studie från Kina och en från USA.

Andra immunmodulerande läkemedel som studerats är favipiravir och lopinavir /ritonavir som jämfördes i en öppen icke-randomiserad liten (35 vs 45 patienter) studie från Kina (Cai). Favipiravir bedömdes mer gynnsamt avseende regress av lungförändringar och hur snabbt virus försvann vid provtagning i nasopharynx.

Andra läkemedel/substanser med antiviral och/eller immunmodulerande effekt som föreslagits som potentiella kandidater att undersöka i studier är statiner (Castiglione), melatonin (Shneider) och cyklosporin A (Sanchez-Pernaute).

Behandling med konvalescentserum sågs som lovande i en systematisk översikt (Rajendran). Den baseras på fyra studier från Kina och en från Sydkorea, sammanlagt bara 27 patienter och utan kontroller. Senare fallserier har visat blandade resultat och från den gångna veckan finns en fallserie där fem av sex svårt sjuka patienter dog (Zeng). Hur effektivt behandling med IgG är går bara att bedöma i randomiserade studier och flera sådana är på gång (Sheridan).

ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) behandling för de kritiskt sjuka har fortsatt att redovisas i fallserier. Dessutom har European Extracorporeal Life Support Organization (EuroELSO) en gemensam databas från vilken de har rapporterat resultat baserat på 333 patienter från 90 olika institutioner i 17 länder (Marullo). Mortaliteten var 17% med stor variation upp till 100% i vissa centra. Ålder (>60 år), men inte kön var associerat med ökad risk för mortalitet.

Diagnostik

Bland veckans publikationer identifierades ett hundratal som direkt eller indirekt berörde diagnostik. En hel del studier bekräftade tidigare kända resultat, men nu utanför Kina. Som tidigare berörde många publikationer bildiagnostik av lungförändringarna. Flera sammanfattningar av i huvudsak kinesiska erfarenheter har publicerats, bl.a Chen; Yang. På basen av en systematisk litteratursökning föreslogs nya algoritmer för att beskriva fynden (Salehi). Granskningen är personalkrävande och man har i flera publikationer testat automatiserad bildbehandling. Resultaten uppfattades som lovande men var fortfarande signifikant bättre vid manuell granskning (90 vs 85% sensitivitet och 91 vs 88% specificitet) (Bai).

Vad gäller symptomdiagnostik fortsatte inflödet av rapporter om olika neurologiska avvikelser där det vanligaste verkar vara anosmi. I en stor europeisk fallserie (n=1420) förekom detta i 70% av fallen (Lechien). Herman fann i en systematisk litteratursökning att 8% av patienterna hade neurologisk komorbiditet. En allvarlig neurologisk komplikation var stroke pga trombotisering i stora kärl. Oxley beskrev fem fall hos unga patienter. Det verkar nu klart att Covid-19 har trombogena effekter. Laboriemässiga tecken till koagulationsrubbningar rapporterades förekomma hos 20-55% av patienterna och om det inte finns några uppenbara kontraindikationer rekommenderas trombosprofylax (Lee SG). Ett ytterligare nytt symptom som har börjat beskrivas är olika typer av hudförändringar (Suchonwanit).

Utvärderingen av olika typer av testmetoder, val av provtagningslokal och optimalt tidsfönster för provtagning fortsätter. En för icke-laboriemedicinare begriplig redogörelse för tekniska aspekter på säkerheten i RT-PCR resultat publicerades av Bustin. Zhen jämförde fyra olika RT-PCR assays, med mycket god överensstämmelse (kappa scores >0.96), men inte desto mindre med ca 1-2/50 falskt negativa test.

Att fortsatt utsöndring av RNA i avföring efter negativt luftvägstest förekommer bekräftades på nytt i en kort fallserie (Zhang B). Att detta skulle innebära fortsatt risk för överföring av smitta är dock obevisat. Flera jämförelser mellan olika testers specificitet och sensitivitet har gjorts, sammanfattat av Bachelet i en översikt. Baserat på en stor kinesisk fallserie förordade Shen upprepning (max 2 gånger) av negativa test vid stark klinisk misstanke i riskpopulationer. Visseaux publicerade lovande resultat med ett snabbtest (97% sensitivitet och 93% specificitet), utan tecken till korsreaktivitet med andra respiratoriska agens, jämfört med standarden WHO-PCR.

Antalet publikationer om antikroppsvaret (typ av immunglobulin, amplitud och tidsförlopp) vid infektion har ökat. Huruvida dessa räcker för att uppnå klinisk immunitet är fortfarande oklart. Carvalho och Theel varnade för okritisk tolkning av serologiska data. Ett starkt variabelt antikroppssvar beskrevs i en kinesisk fallserie (Lee YL) men ett betydligt mer robust svar både vad gäller IgM och IgG beskrevs av Long och Perera. Zhang G fann emellertid ingen signifikant skillnad i IgM eller IgG nivåer mellan PCR-positiva och PCR-negativa patienter. Van der Heide rapporterade förekomst av neutraliserande antikroppar hos 94% av patienter som hade haft lindrig sjukdom, och med tydligare svar hos äldre patienter. Padoan rapporterade något oväntat ett tydligt och stabilt IgA-svar. Qu J rapporterade ett övergående IgM-svar i en fallserie (41 patienter). Spicuzza varnade för bristande kvalitet på snabbtest (4/19 falskt negativa versus RT-PCR, konkordans 86%). Wang B rapporterade samtidigt förekomst av positiv RT-PCR och ett tydligt IgG svar hos 4/26 patienter i en fallserie. Zainol Rashid har evaluerat flera snabbtest och beskrev en sensitivitet så låg som 73%.

Litteraturen gällande antikroppsbasead diagnostik var som synes motsägelsefull.

Riskfaktorer

Den tidigare beskrivna riskfaktorprofilen för allvarligt förlopp, baserat på i huvudsak kinesiska patientmaterial, kvantifierades i en publicerad metaanalys (Zheng). Riskfaktorer för allvarligt förlopp var manligt kön (Oddsquotient (OR) 1,76 (95% CI 1,41-2,18)), ålder över 65 år (OR 6,06 (95% CI 3,98-9,22)) och rökning (OR 2,51 (95% CI 1,39-3,32)). Hos allvarligt sjuka fann man också en signifikant överrepresentation av diabetes (OR 3,68 (95% CI 2,68-5,03)), hypertoni (OR 2,72 (95% CI 1,60-4,64)), hjärtkärlsjukdom (OR 5,19, (95% CI 3,25-8,29)) och

lungsjukdom (OR 5,15 (95% CI 2,51-10,57)). I en engelsk fallserie (n=95) sågs ett något annorlunda mönster: bland bakgrundsfaktorerna utgjorde enbart ålder, hjärtkärlsjukdom och diabetes signifikanta riskmarkörer, och bland symptomen enbart förekomst av dyspné (p=0,013) (Tomlins).

Cook och Ruocco diskuterade riskfaktorn hypertoni. Mekanismen är fortfarande okänd och huvudhypotesen är fortfarande någon typ av interaktion med angiotensinkonverterande enzym 2 (ACE2) receptorn. Konsensus verkar vara att denna hypotes inte är tillräckligt väl underbyggd för att motivera preparatbyte eller utsättning av ACE-hämmare. Detta belystes i en stor fallserie (n=2573), där man inte kunde se någon konsistent relation mellan preparatval vid behandling av blodtrycket och risk för allvarligt förlopp i Covid-19 sjukdomen (Reynolds). En intressant ingång i ACE2 debatten gjordes av Li som med hjälp av proteomikdata från mänsklig vävnad kvantifierade ACE2 uttrycket i olika organ. Man fann högre nivåer av ACE2 uttryck i tarm, testiklar, hjärta, tyroidea och fettväv än i lunga, och inga skillnader vad gäller faktorerna kön och ålder.

Shenoy diskuterade mekanismer bakom den höga mortaliteten bland intensivvårdade diabetespatienter i Kina, ett fenomen som också stöddes av en publicerad mindre fallserie (Wang F).

Det publicerades också en del avvikande resultat. Riskfaktorn manligt kön analyserades av Meng, som i en fallserie (n=168) märkligt nog fann att ovanstående komorbiditetsfaktorer enbart var signifikanta hos män men inte hos kvinnor. Rossato påstod också i ett inlägg - baserat på en kort italiensk fallserie - att det fortfarande saknas stöd för att rökning utgör en riskfaktor för att bli infekterad av SARS-CoV-2.

Kunskapsläget vad gäller barn sammanfattades av De Rose. Det verkar nu råda konsensus om att sjukdomen som regel är symptomfattig, men Biban påminde i en editorial om att även barn kan drabbas av ett allvarligt förlopp. I den gruppen har man dock ännu inte kunnat identifiera några tydliga riskmarkörer. Mekanismerna bakom deras som regel milda symptomatologi är okända och en ny hypotes som lanserades är åldersberoende skillnader i T-cellsutnågaden (Ruggiero).

Sammanfattningsvis har storleken på de tidigare kända riskfaktorerna för allvarligt förlopp/död i de kinesiska vuxna patientmaterialen nu kunnat kvantifieras, men de behöver bekräftas i europeiska material. Mekanismerna bakom dessa, liksom orsaken till det relativt sett betydligt gynnsammare förloppet hos barn, förblir i huvudsak okända.

Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

Det har fortsatt publicerats många specifika rekommendationer och riktlinjer från olika ämnesområden och enskilda avdelningar som vi valt att inte sammanfatta på grund av osäkerheter i överförbarheten.

I syfte att minska antalet patientkontakter i vården har konsultationer via telemedicin föreslagits inom olika områden såsom vid dysfagi (Ku), fysioterapi (Lee A), huvud-hals kirurgi (Anderson), och urologi/gynekologi (Grimes).

Aerosolgenererande åtgärder har associerats med högre infektionsrisk hos medicinsk personal och med potentiell spridning av viruspartiklar till omgivningen (Skoog). För att minska dessa risker har riktlinjer för trakeotomi tagits fram (Shiba; Skoog). Det har också föreslagits en kvantitativ modell för att bestämma längden på en "post-aerosolpaus" efter intubation av Covid-19 patienter (Wald).

Den markanta ökningen av användning av tätt åtsittande andningsskydd, har lett till trycksår på näsryggen hos vårdpersonal (Dell'Era; Field). För att behandla trycksåret och samtidigt kunna ha på sig andningsmask har hydrokolloidförband (tex. DuoDERM[®] Extra thin) med en hudbarriärfilm under (tex. Cavilon[™]) applicerats på näsryggen med lyckat resultat (Field).

Förekomsten av viralt SARS-CoV-2-RNA i miljön uppmättes på två sjukhus under pågående Covid-19 utbrott (Liu). Koncentrationen av SARS-CoV-2-RNA i luft var mycket låg på isoleringsavdelningar och i ventilerade patientrum, medan högre koncentrationer uppmättes på små patienttoaletter. I de flesta allmänna utrymmen på sjukhuset var nivåerna av luftburen SARS-CoV-2 RNA ej detekterbara, med undantag av två områden där det fanns benägenhet till trängsel, och där smittbärande människor möjligen uppehöll sig. I vissa personalutrymmen uppmättes höga koncentrationer av viralt RNA, men nivåerna kunde reducerades till ej detekterbara nivåer efter implementering av strikta saneringsåtgärder. SARS-CoV-2 uppvisade potential att överföras via aerosoler och studiens resultat indikerade att rumsventilation, öppna utrymmen och korrekt desinfektion av toaletter kunde effektivt begränsa koncentrationen av SARS-CoV-2-RNA i miljön. Författarna tydliggjorde att påvisbart virus-RNA inte är liktydigt med smittrisk.

Att arbeta under pågående pandemi har psykologiskt liknats med slagfältliknande förhållanden, där hälso- och sjukvårdspersonalen ständigt konfronteras med pågående osäkerhet om resurser, kapacitet och risker, liksom exponering för lidande, död och även hot mot deras egen hälsa (Albott). Dessa förhållanden beskrevs som orsak till höga nivåer av rädsla och ångest på kort sikt, och som riskfaktorer för stressyndrom, och på sikt för professionell utbrändhet. För att bibehålla motståndskraften mot svår stress hos hälso- och sjukvårdspersonal presenterades en intervention som var utvecklad av USAs armé med kollegialt stöd ("battle buddies"), som också innehöll element (Anticipate-Plan-Deter) för att mildra psykologiska konsekvenser för hälso- och sjukvårdspersonal under katastrofer (Albott). På grund av pandemins psykologiska påverkan har även datorbaserade utbildningspaket introducerats för att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal att hantera den svåra situationen (Blake).

Vaccinutveckling

Inom vaccinutveckling har det rapporterats lovande resultat från studier på apor med uppnått skydd mot Covid-19 utan några uppenbara biverkningar, med ett vaccin bestående av en kemiskt inaktiverad version av viruset (Cohen). Försök på människor har också påbörjats i flera olika vaccinprojekt (Cohen).

Det finns olika vägar för att nå fram till ett fungerade vaccin (Callaway), och ett av dem är att använda sig av försvagade virus (Armengaud). Såsom andra virus under tidigare pandemier, kommer SARS-CoV-2 sannolikt att mutera och naturligt försvagas över tid, och genom nukleinsyrasekvensering kan man i detalj följa hur SARS-CoV-2 förändras medan det sprider sig över jorden. Virusets naturligt försvagade varianter kan bidra med viktig kunskap för utveckling vacciner (Armengaud).

Eftersom SARS-CoV-2 förändras är det också viktigt vid vaccnutveckling att ta hänsyn till olika muterade substammar, för att täcka in de förekommande patogena virusvarianterna (Koyama).

Det har publicerats olika SARS-CoV-2 epitoper som utgör potentiella mål för immunsystemet, och kan komma till nytta vid vaccnutveckling (Santoni; Joshi).

Det har diskuterats att det troligen kommer att bildas en specifik IgM antikroppsrespons som varar omkring 12 veckor vid SARS-CoV-2 infektion, medan IgG antikroppar kommer att finnas kvar under en längre period. Utöver bildandet av antikroppar föreslås att exponering för detta virus orsakar bildning av CD4 T-celler och ett CD8 T-cells minne som kan vara i fyra år (Astuti). Det har även beskrivits, hos patienter som återhämtat sig efter annan coronavirusinfektion, att T-cellsminnet kunde identifiera ett specifikt virusprotein (protein S ”spike”) efter sex år, vilket kan vara en viktig aspekt att beakta vid vaccnutveckling mot SARS-COV-2 (Astuti).

För HTA-centrum

Annika Strandell, Henrik Sjövall, Petteri Sjögren, Therese Svanberg, Ida Stadig

Referenser

- Albott CS, Wozniak JR, McGlinch BP, Wall MH, Gold BS, Vinogradov S. Battle Buddies: Rapid Deployment of a Psychological Resilience Intervention for Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic. *Anesthesia and analgesia*. 2020. doi: 10.1213/ane.0000000000004912.
- Al-Kofahi M, Jacobson P, Boulware DR, Matas A, Kandaswamy R, Jaber MM, et al. Finding the dose for hydroxychloroquine prophylaxis for COVID-19; the desperate search for effectiveness. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2020. doi: 10.1002/cpt.1874.
- Anderson H, Maniakas A, Jozaghi Y, Zafereo ME, Sturgis EM, Su SY, et al. Head and neck surgical oncology in the time of a pandemic: Subsite-specific triage guidelines during the COVID-19 pandemic. *Head & neck*. 2020. doi: 10.1002/hed.26206.
- Armengaud J, Delaunay-Moisan A, Thuret JY, van Anken E, Acosta-Alvear D, Aragon T, et al. The Importance Of Naturally Attenuated Sars-Cov-2 In The Fight Against Covid-19. *Environmental microbiology*. 2020. doi: 10.1111/1462-2920.15039.
- Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(4):407-12. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.020.
- Bachelet VC. Do we know the diagnostic properties of the tests used in COVID-19? A rapid review of recently published literature. *Medwave*. 2020;20(3):e7890. doi: 10.5867/medwave.2020.03.7891.
- Bai HX, Wang R, Xiong Z, Hsieh B, Chang K, Halsey K, et al. AI Augmentation of Radiologist Performance in Distinguishing COVID-19 from Pneumonia of Other Etiology on Chest CT. *Radiology*. 2020:201491. doi: 10.1148/radiol.2020201491.
- Biban P. Coronavirus Disease 2019 in Children: An Invisible Threat Which We Cannot Ignore. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2020. doi: 10.1097/pcc.0000000000002431.
- Blake H, Bermingham F, Johnson G, Tabner A. Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package. *International journal of environmental research and public health*. 2020;17(9). doi: 10.3390/ijerph17092997.

- Bustin SA, Nolan T. RT-qPCR Testing of SARS-CoV-2: A Primer. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(8). doi: 10.3390/ijms21083004.
- Cai Q, Yang M, Liu D, Chen J, Shu D, Xia J, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing, China)*. 2020. doi: 10.1016/j.eng.2020.03.007.
- Callaway E. Scores of coronavirus vaccines are in competition - how will scientists choose the best? *Nature*. 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01247-2.
- Carvalho T. COVID-19 Research in Brief: 24 April to 1 May, 2020. *Nature medicine*. 2020. doi: 10.1038/d41591-020-00016-y.
- Castiglione V, Chiriaco M, Emdin M, Taddei S, Vergaro G. Statin therapy in COVID-19 infection. *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2020. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa042.
- Chen H, Ai L, Lu H, Li H. Clinical and imaging features of COVID-19. *Radiology of infectious diseases (Beijing, China)*. 2020. doi: 10.1016/j.rjid.2020.04.003.
- Cohen J. COVID-19 shot protects monkeys. *Science (New York, NY)*. 2020;368(6490):456-7. doi: 10.1126/science.368.6490.456.
- Cook TM. Hypertension is a clinically important risk factor for severe illness and mortality in COVID-19. *Anaesthesia*. 2020. doi: 10.1111/anae.15103.
- De Rose DU, Piersigilli F, Ronchetti MP, Santisi A, Bersani I, Dotta A, et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr*. 2020;46(1):56. doi: 10.1186/s13052-020-0820-x.
- Dell'Era V, Aluffi Valletti P, Garzaro M. Nasal Pressure Injuries During the COVID-19 Epidemic. *Ear, nose, & throat journal*. 2020:145561320922705. doi: 10.1177/0145561320922705.
- Field MH, Rashbrook JP, Rodrigues JN. Hydrocolloid dressing strip over bridge of nose to relieve pain and pressure from Filtered Face Piece (FFP) masks during the coronavirus (COVID-19) pandemic. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2020;102(5):394-6. doi: 10.1308/rcsann.2020.0095.
- Grimes CL, Balk EM, Crisp CC, Antosh DD, Murphy M, Halder GE, et al. A guide for urogynecologic patient care utilizing telemedicine during the COVID-19 pandemic: review of existing evidence. *International urogynecology journal*. 2020. doi: 10.1007/s00192-020-04314-4.
- Herman C, Mayer K, Sarwal A. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. *Neurology*. 2020. doi: 10.1212/wnl.00000000000009673.
- Joshi A, Joshi BC, Mannan MA, Kaushik V. Epitope based vaccine prediction for SARS-COV-2 by deploying immuno-informatics approach. *Informatics in medicine unlocked*. 2020:100338. doi: 10.1016/j.imu.2020.100338.
- Koyama T, Weeraratne D, Snowdon JL, Parida L. Emergence of Drift Variants That May Affect COVID-19 Vaccine Development and Antibody Treatment. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2020;9(5). doi: 10.3390/pathogens9050324.
- Ku PK, Holsinger FC, Chan JY, Yeung ZC, Chan BY, Tong MC, et al. Management of Dysphagia in The Head and Neck Cancer Patient during COVID-19 Pandemic: A Practical Strategy. *Head & neck*. 2020. doi: 10.1002/hed.26224.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of 1,420 European Patients with mild-to-moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of internal medicine*. 2020. doi: 10.1111/joim.13089.
- Ledford H. Hopes rise for coronavirus drug remdesivir. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/d41586-020-01295-8.
- Lee A. COVID-19 and the Advancement of Digital Physical Therapist Practice and Telehealth. *Phys Ther*. 2020. doi: 10.1093/ptj/pzaa079.
- Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2020. doi: 10.1503/cmaj.200685.
- Lee YL, Liao CH, Liu PY, Cheng CY, Chung MY, Liu CE, et al. Dynamics of anti-SARS-Cov-2 IgM and IgG antibodies among COVID-19 patients. *The Journal of infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.019.

Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.

Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK, et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2271-3.

Long QX, Liu BZ, Deng HJ, Wu GC, Deng K, Chen YK, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nature medicine*. 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0897-1.

Mahase E. Covid-19: Remdesivir is helpful but not a wonder drug, say researchers. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369:m1798. doi: 10.1136/bmj.m1798.

Marullo AG, Cavarretta E, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Peruzzi M, Piscioneri F, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for critically ill patients with coronavirus-associated disease 2019: an updated perspective of the European experience. *Minerva cardioangiologica*. 2020. doi: 10.23736/s0026-4725.20.05328-1.

Meng Y, Wu P, Lu W, Liu K, Ma K, Huang L, et al. Sex-specific clinical characteristics and prognosis of coronavirus disease-19 infection in Wuhan, China: A retrospective study of 168 severe patients. *PLoS pathogens*. 2020;16(4):e1008520. doi: 10.1371/journal.ppat.1008520.

Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *The New England journal of medicine*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2009787.

Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;507:164-6. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.026.

Perera RA, Mok CK, Tsang OT, Lv H, Ko RL, Wu NC, et al. Serological assays for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), March 2020. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2020;25(16). doi: 10.2807/1560-7917.es.2020.25.16.2000421.

Qu J, Wu C, Li X, Zhang G, Jiang Z, Li X, et al. Profile of IgG and IgM antibodies against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa489.

Radbel J, Narayanan N, Bhatt PJ. Use of Tocilizumab for COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome: A Cautionary Case Report. *Chest*. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.04.024.

Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *Journal of medical virology*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25961.

Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Itrrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2008975.

Rossato M, Russo L, Mazzocut S, Di Vincenzo A, Fioretto P, Vettor R. Current Smoking is Not Associated with COVID-19. *The European respiratory journal*. 2020. doi: 10.1183/13993003.01290-2020.

Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, Lai CC, Mieler WF, Lam DSC. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia-Pacific journal of ophthalmology (Philadelphia, Pa)*. 2020;9(2):85-7. doi: 10.1097/apo.0000000000000289.

Ruggiero A, Attina G, Chiaretti A. Additional hypotheses about why COVID-19 is milder in children than adults. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2020. doi: 10.1111/apa.15328.

Ruocco G, Feola M, Palazzuoli A. Hypertension prevalence in human Coronavirus: The role of ACE system in infection spread and severity. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. doi: 10.1016/j.ijid.2020.04.058.

Saleh M, Gabriels J, Chang D, Kim BS, Mansoor A, Mahmood E, et al. The Effect of Chloroquine, Hydroxychloroquine and Azithromycin on the Corrected QT Interval in Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Circulation Arrhythmia and electrophysiology*. 2020. doi: 10.1161/circep.120.008662.

- Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) imaging reporting and data system (COVID-RADS) and common lexicon: a proposal based on the imaging data of 37 studies. *European radiology*. 2020. doi: 10.1007/s00330-020-06863-0.
- Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Reumatologia clinica*. 2020. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.001.
- Santoni D, Vergni D. In the search of potential epitopes for Wuhan seafood market pneumonia virus using high order nullomers. *Journal of immunological methods*. 2020:112787. doi: 10.1016/j.jim.2020.112787.
- Sargin G, Yavasoglu SI, Yavasoglu I. Is Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) seen less in countries more exposed to Malaria? *Med Hypotheses*. 2020;140:109756. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109756.
- Sciascia S, Apra F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clinical and experimental rheumatology*. 2020.
- Shen N, Zhu Y, Wang X, Peng J, Liu W, Wang F, et al. Characteristics and diagnosis rate of 5,630 subjects receiving SARS-CoV-2 nucleic acid tests from Wuhan, China. *JCI Insight*. 2020 Apr 30. pii: 137662. doi:10.1172/jci.insight.137662.
- Shenoy A, Ismaili M, Bajaj M. Diabetes and covid-19: a global health challenge. *BMJ open diabetes research & care*. 2020;8(1). doi: 10.1136/bmjdr-2020-001450.
- Sheridan C. Convalescent serum lines up as first-choice treatment for coronavirus. *Nature biotechnology*. 2020. doi: 10.1038/d41587-020-00011-1.
- Shiba T, Ghazizadeh S, Chhetri D, St John M, Long J. Tracheostomy Considerations during the COVID-19 Pandemic. *OTO open*. 2020;4(2):2473974x20922528. doi: 10.1177/2473974x20922528.
- Shneider A, Kudriavtsev A, Vakhrusheva A. Can melatonin reduce the severity of COVID-19 pandemic? *International reviews of immunology*. 2020:1-10. doi: 10.1080/08830185.2020.1756284.
- Skoog H, Withrow K, Jeyarajan H, Greene B, Batra H, Cox D, et al. Tracheotomy in the SARS-CoV-2 pandemic. *Head & neck*. 2020. doi: 10.1002/hed.26214.
- Spicuzza L, Montineri A, Manuele R, Crimi C, Pistorio MP, Campisi R, et al. Reliability and usefulness of a rapid IgM-IgG antibody test for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection: A preliminary report. *The Journal of infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.022.
- Suchonwanit P, Leerunyakul K, Kositkuljorn C. Cutaneous manifestations in COVID-19: Lessons learned from current evidence. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.094.
- Theel ES, Slev P, Wheeler S, Couturier MR, Wong SJ, Kadkhoda K. The Role of Antibody Testing for SARS-CoV-2: Is There One? *Journal of clinical microbiology*. 2020. doi: 10.1128/jcm.00797-20.
- Tomlins J, Hamilton F, Gunning S, Sheehy C, Moran E, MacGowan A. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort. *The Journal of infection*. 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.020.
- Wald SH, Arthofer R, Semple AK, Bhorik A, Lu AC. Determination of Length of Time for "Post-Aerosol Pause" for Patients Under Investigation or Positive for COVID-19. *Anesthesia and analgesia*. 2020. doi: 10.1213/ane.0000000000004921.
- van den Broek MPH, Mohlmann JE, Abeln BGS, Liebrechts M, van Dijk VF, van de Garde EMW. Chloroquine-induced QTc prolongation in COVID-19 patients. *Netherlands heart journal : monthly journal of the Netherlands Society of Cardiology and the Netherlands Heart Foundation*. 2020:1-4. doi: 10.1007/s12471-020-01429-7.
- van der Heide V. Neutralizing antibody response in mild COVID-19. *Nature reviews Immunology*. 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0325-2.
- Wang B, Wang L, Kong X, Geng J, Xiao D, Ma C, et al. Long-term coexistence of SARS-CoV-2 with antibody response in COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2020. doi: 10.1002/jmv.25946.
- Wang F, Yang Y, Dong K, Yan Y, Zhang S, Ren H, et al. CLINICAL CHARACTERISTICS OF 28 PATIENTS WITH DIABETES AND COVID-19 IN WUHAN, CHINA. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2020. doi: 10.4158/ep-2020-0108.

- 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 Mar;30(3):269-271. doi: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- 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. *The Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9.
- Visseaux B, Le Hingrat Q, Collin G, Bouzid D, Lebourgeois S, Le Pluart D, et al. Evaluation of the QIAstat-Dx Respiratory SARS-CoV-2 Panel, the first rapid multiplex PCR commercial assay for SARS-CoV-2 detection. *Journal of clinical microbiology.* 2020. doi: 10.1128/jcm.00630-20.
- Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2020. doi: 10.1073/pnas.2005615117.
- Yang Q, Liu Q, Xu H, Lu H, Liu S, Li H. Imaging of coronavirus disease 2019: A Chinese expert consensus statement. *European journal of radiology.* 2020;127:109008. doi: 10.1016/j.ejrad.2020.109008. Zainol Rashid Z, Othman SN, Abdul Samat MN, Ali UK, Wong KK. Diagnostic performance of COVID-19 serology assays. *Malays J Pathol.* 2020 Apr;42(1):13-21.
- Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *The Journal of infectious diseases.* 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa228.
- Zhang B, Liu S, Dong Y, Zhang L, Zhong Q, Zou Y, et al. Positive rectal swabs in young patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *The Journal of infection.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.023.
- Zhang G, Nie S, Zhang Z, Zhang Z. Longitudinal Change of SARS-Cov2 Antibodies in Patients with COVID-19. *The Journal of infectious diseases.* 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa229.
- Zhang S, Li L, Shen A, Chen Y, Qi Z. Rational Use of Tocilizumab in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia. *Clinical drug investigation.* 2020. doi: 10.1007/s40261-020-00917-3.
- Zhen W, Manji R, Smith E, Berry GJ. Comparison of Four Molecular In Vitro Diagnostic Assays for the Detection of SARS-CoV-2 in Nasopharyngeal Specimens. *Journal of clinical microbiology.* 2020. doi: 10.1128/jcm.00743-20.
- Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *The Journal of infection.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.021.