

## COVID-19 publikationer från vecka 23 - 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 2115. Vi har screenat alla publikationer och presenterar översiktligt flödet av litteratur inom kategorierna Behandling, Diagnostik, Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal samt Vaccinutveckling. 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 23, 2020.

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/>.

I förra veckans brev kommenterade vi att en Lancetartikel om hydroxiklorokin (HCQ) hade dragits tillbaka. Under den gångna veckan har ytterligare två artiklar dragits tillbaka (Mehra, Bae). Artikeln i New England Journal of Medicine handlade om angiotensin converting enzyme (ACE)-hämmare, och baserades på samma ifrågasatta databas som Lancetartikeln. Möjligen bidrar den förkortade/inskränkta peer review processen hos tidskrifterna under Coronapandemin till att ofullständigt granskade manuskript publiceras.

Vår samarbetspartner SBU har en upplysningstjänst som i veckan publicerat tre sammanställningar över litteratursökningar som rör icke-invasiv ventilering av andningsinsufficiens orsakad av covid-19: [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

1. Risk för smittspridning vid behandling med icke-invasiv ventilering.
2. Effekt av icke-invasiv ventilering vid akut andningsinsufficiens orsakad av coronavirus.
3. Risk för smittspridning vid behandling med nebulisator eller högflödesgrimmor.

### Behandling

En randomiserad placebokontrollerad studie som testade HCQ-profylax hos 821 individer som exponerats för smitta har genomförts i Nordamerika (Boulware). Asymptomatiske individer som utsatts för hög eller måttlig smittorisik i hushåll eller arbete fick medicinering inom fyra dagar. Ingen skillnad sågs i insjuknandefrekvens i Covid-19 inom 14 dagar, verifierad med PCR eller som klinisk diagnos: 11,8% för HCQ och 14,3% för placebo (differens -2,4, 95% KI -0,7 till 2,2). Biverkningar var vanliga med HCQ (40,1% vs 16,8%), men inga allvarliga biverkningar rapporterades. Liknande resultat avseende biverkningar rapporterades från en indisk retrospektiv tvärsnittsstudie i vilken 166 individer tog HCQ-profylax och 37,9% rapporterade minst en biverkan, varav gastrointestinala symptom var vanligast (Nagaraja). En annan retrospektiv studie från Kina undersökte om profylax med Arbidol



(umifenovir, ett bredspektrum antiviralt medel som används i Kina) kunde minska insjuknandet hos exponerade familjemedlemmar (n=66) eller vårdpersonal (n=124) (Zhang JN). Studien rapporterade en positiv effekt, men en randomiserad design och större studiestorlek behövs för att verifiera resultatet.

Inga ytterligare randomiserade studier med antivirala läkemedel har publicerats under veckan. Behandling med olika antivirala substanser har redovisats i relativt små retrospektiva kohortstudier: tocilizumab; interleukin (IL)-6 blockad (Campochiaro), anakinra; IL-1 blockad (Cavalli), danoprevir vs lopinavir/ritonavir (Zhang Z), samt sex fallserier, dvs utan kontrollgrupp. En retrospektiv kohortstudie jämförde tidigt och sent insatt antiviral behandling och fann att tidigt insatt behandling hade ett mer gynnsamt förlopp på sjukdomen (Yu).

Däremot har det publicerats en randomiserad multicenterstudie från Kina, som har testat behandling med konvalescentplasma (med höga nivåer av neutraliserande IgG antikroppar) i tillägg till standardbehandling (Li L). Studien avbröts i förtid pga. att smittspridningen hade minskat i Wuhan och rekrytering var inte längre möjlig. Då hade 103 av planerade 200 svårt eller kritiskt sjuka patienter randomiserats. Primärt utfall var tid till klinisk förbättring inom 28 dagar (utskrivnen eller 2 stegs förbättring på en 6-gradig skala), vilket var 2,15 dagar kortare i konvalescentplasmagrupper (-5,28 till 0,99) och vid 28 dagar hade 51,9% vs 43,1% i konvalescentplasma respektive standardbehandlingsgruppen förbättrats. Differensen var inte signifikant: 8,8% (-10,4% till 28,0%), hazard ratio (HR) 1,40 (0,79-2,49). Däremot var skillnaden mellan grupperna signifikant hos dem med svår sjukdom 91,3% vs 68,2%, HR 2,15 (1,07-4,32), men inte hos de kritiskt sjuka. En 'editorial' betonade sannolikheten för att behandling med konvalescentplasma skulle vara mer effektiv hos de som inte var svårast sjuka, baserat på historiska erfarenheter av viruspandemier att tidigt insatt behandling var mer effektiv än sent insatt (Casadevall). Mortaliteten skiljde sig inte signifikant 15,7% vs 24,0%; odds ratio (OR) 0,65 (0,29-1,46). Studiens största begränsning var dess underdimensionering, vilket innebar att kliniskt relevanta skillnader inte gick att påvisa statistiskt. Studien var inte blindad, vilket var en annan begränsning. Biverkningar registrerades hos två individer som fått konvalescentplasma. Denna studie är förmodligen den första randomiserade studie som är genomförd under en pandemi avseende behandling med konvalescentplasma. En italiensk grupp publicerade förra veckan sitt protokoll för en enarmad studie med konvalescentplasma till kritiskt sjuka patienter, med hänvisning till etiska skäl att inte inkludera en kontrollgrupp som bara skulle få standardbehandling (Perotti).

Melhuish redovisade en systematisk översikt om 'extracorporeal membrane oxygenation' (ECMO) vilken inkluderade 10 studier med totalt 311 patienter. Den poolade mortaliteten var 46% (34%-59%), vilken enligt författarna möjligen var lägre än generell mortalitet hos de svårast Covid-19 sjuka.

## Diagnostik

De största blocken av publikationer under veckan var bilddiagnostik (22), antikroppsutveckling (21), utvärdering av nya test (14), tidsförlopp (12), mag-tarm/leverpåverkan (10), neurologiska symptom (9), hudmanifestationer (8) och data gällande barn (7). Mycket av detta utgjorde bekräftelser av data från kinesiska fallserier, och kommenteras därför inte ytterligare här.

En studie gällande bilddiagnostik berörde kvarstående skada på lungvävnaden efter den akuta fasen, så kallad lungfibros (Wei). Hos 23 av 59 patienter sågs efter utskrivning tecken till lungfibros, och dessa patienter var äldre, hade längre vårdtid, större andel med IVA-vård, högre

inflammationsprover (CRP) och mer utbredda akuta CT-förändringar än gruppen utan tecken till kvarstående skada. Mätningen gjordes efter relativt kort tid, 24-39 dagar efter inläggning, och hur detta utvecklas över längre tid, dvs om förändringarna blir bestående, går ännu inte att bedöma.

Antikroppslitteraturen växer. Özçürümez har skrivit en sammanfattning av problemen kring antikropsdiagnostiken med titeln "SARS-CoV-2 Antibody Testing – Questions to be asked". I ett annat inlägg varnades också för okritisk användning av antikroppstest för att säkerställa skydd, eftersom den exakta mekanismen (antikroppar eller T-celler?) som medierar klinisk smittresistens inte är helt klarlagd (Bélec). Bettencourt fann i en konsekutiv fallserie med 66 patienter att 21 dagar efter symptomdebut och med negativ RT-PCR hade 15% negativt antikroppstest, utan någon uppenbar koppling till den kliniska bilden eller bakgrundsfaktorer. Candel fann med ett annat snabbtest efter 28 dagar 100% IgG positivitet och 0% i kontroller. 74% hade positivt IgM-test som varade längre (medel 30 dagar) hos dem med svårt förlopp än vid måttligt svårt förlopp (medel 21 dagar).

Chen mätte RT-PCR och antikroppssvar hos 105 individer bland sjukvårdspersonal som ansågs säkert exponerad för Covid-19 smitta och därför satta i karantän. Alla förblev RT-PCR negativa och hade inga eller milda symptom men 18/105 (17%) visade sig ha ett antikroppssvar.

Det pågår en snabb utveckling av olika serologiska snabbtest, men en princip (LFA, rapid lateral flow immunochromatographic assays) visade sig ha otillfredsställande sensitivitet och specificitet vid utvärdering av sex olika fabrikat (Ong). Tre snabbtest baserade på en annan princip, CLIA (kemoluminiscens) utvärderades av Plebani som rapporterade sensitivitet och specificitet > 94% respektive >86%. Baserat på en tredje metod, GICA (colloidal gold immunochromatographic assay) rapporterade Shen ett fördröjt IgM svar hos patienter med svårt förlopp. Van Elslande utvärderade sju olika snabbtest (LFAs) och rapporterade för samtliga efter 14-25 dagar sensitivitet för IgG på 89% men 70% för IgM.

Wuhan var hårt drabbat av Covid-19 och Xu mätte seroprevalensen (förekomst av antikroppar) hos 17 368 individer. De fann en seropositivitet i befolkningen mellan 3,2-3,8% i olika grupper.

Tidsförloppet för symptom, laboratoriefynd, bildiagnostik, påvisande av RNA från olika lokaliseringar och antikroppssvar är mycket komplext och svårtolkat och relationen mellan utsöndring av virus-RNA från tarmen och ev. smittsamhet är fortfarande oklar. Litteraturen sammanfattades i en översikt av Widders. Woloshin diskuterade problematiken med så kallade "falskt negativa RT-PCR" som kan betingas av många olika fenomen som brister i själva analysmetoden, inadekvat provtagning, fel tidsfönster mm. Man betonar också att detta är en mycket viktig fråga inför perioden med reverseringen av samhällsrestriktioner (hävande av lockdown).

Asymptomatiska patienter fortsätter att engagera. Fu påvisade höga koncentrationer av fekalt RNA hos 12 asymptomatiska/ lågsymptomatiska barn > 3 veckor efter smitta. Kong presenterade en konsekutiv kinesisk fallserie från sjukhusen i en provins, med 511 individer varav 100 var asymptomatiska. Asymptomatiska fall var yngre och kom oftare från höghöjdsområden med lägre befolkningsrörlighet. 27% av de asymptomatiska fallen utvecklade försenad symptomatologi och 60% CT-förändringar. Ingen dog men två gamla patienter utvecklade svår sjukdomsbild.

Det relativt sett lindrigare förloppet hos barn har beskrivits i flera arbeten. En systematisk översikt (de Souza) sammanfattade litteraturen gällande tidsförlopp och klinisk bild. I detta material var 14% asymptomatiska, 36% hade milda symptom, 46% måttliga symptom, 2% allvarliga symptom och 1,2% var kritiskt sjuka. De vanligaste symptomen var feber (48%), hosta (42%), nasala symptom (11%), diarré (8%) och illamående/kräkningar (7%), en symptomprofil som är mycket vanlig inom pediatriken. I en amerikansk fallserie med 50 st

sjukhusvårdade barn var mediantiden från symptomdebut till inläggning två dagar (Zachariah). 80% hade feber och 64% respiratoriska symptom men sex patienter (12%) hade enbart mag-tarmsymptom. Fetma (22%) var den vanligaste komorbiditeten. Nio patienter (18%) behövde respiratorvård och en patient (2%) dog. Liksom hos vuxna var förhöjt CRP och PD-dimer associerade med svårare förlopp. 8% hade kvarstående positivt RT-PCR upp till 27 dagar efter klinisk utläkning.

Sjukdomsutbrott inom äldreården är ett stort problem i Sverige. Graham kartlade smitta på fyra äldreboenden i London. Medianåldern var 83 år, 57% hade en demensdiagnos och 52% kardiovaskulär sjukdom. 26% dog under en tvåmånadersperiod, en ökning med 203%. 40% var RT-PCR positiva och av dessa var 43% asymptomatiska och 18% hade atypiska symptom. 4% av den asymptomatiska personalen testade positivt.

Till sist några kommentarer om ACE2-systemet. ACE2 receptorn som uttrycks mer eller mindre i de flesta vävnader, är med till visshet gränsande sannolikhet huvudtargetet för viruset. Människans viktigaste humoral blodtrycksreglerande system, renin-angiotensinsystemet, arbetar via två aktiveringsreceptorer, ACE1 och ACE2. ACE1 receptorn åstadkommer kärksammandragning och ACE2 käravidgning. Vår vanligaste blodtrycksmedicin, ACE hämmare, blockerar ACE1 receptorn men inte ACE2 receptorn. När viruset sätter sig på ACE2 receptorn och förstör den försvinner den motregulatoriska mekanismen och ACE1 receptorns kärksammandragning får fortgå ohämmat. Frågan hur detta system påverkas av behandling med ACE1 hämmare är mycket komplex och diskuterades av Shyh. Den allmänna uppfattningen är att eventuell behandling bör bibehållas vid Covid-19 infektion, och detta bekräftades i en italiensk fallserie (Cannata) och kommer att belysas ytterligare i en planerad prospektiv studie i vilken patienterna randomiseras till att behålla eller sätta ut sin antihypertensiva behandling med ACE-hämmare (Lopes).

Sammanfattningsvis illustrerar veckans publikationer hur huvuddragen av det komplexa tidsförloppet vad gäller smitta, symptom, klinisk bild, laboratoriefynd, bildiagnostik och antikroppsutveckling nu börjar klarna. Antikroppsdiagnostiken förbättras stadigt men förståelsen av den andra huvudkomponenten av immunsystemet (T-cellsystemet) är fortfarande bristfällig. Resultaten från de tidiga publicerade kinesiska fallserierna går som regel att reproducera i europeiska och amerikanska patientmaterial.

### Åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal

Den här veckan har vi endast selektivt sammanfattat publikationer om åtgärder för att skydda hälso- och sjukvårdspersonal.

En studie som vi tidigare rapporterade om (vecka 15) har dragits tillbaka av författarna på inrådan av tidskriften *Annals of Internal Medicine* (Bae). Författarna hade rapporterat data från en analysmetod på ett sätt som gjorde att resultaten inte är tolkningsbara. Vår tidigare rapportering av studien löd: *”En liten kinesisk studie som jämförde kirurgiskt munskydd med bomullsmunskydd hade allvarliga kvalitetsbrister och bedöms sakna relevans för svenska förhållanden (Bae).”*

En systematisk översikt med randomiserade kontrollerade studier (RCT) som jämförde N95 andningsskydd med kirurgiska munskydd avseende dess förmåga att förhindra Covid-19 eller annan luftvägsinfektion bland hälso- och sjukvårdspersonal (Iannone). Ingen RCT hade specifikt studerat Covid-19. Baserat på otillräckligt vetenskapligt underlag, från två RCT med totalt 2594 individer, fann man i en metaanalys en relativ risk (RR) på 0,43 (0,29-0,64,  $p < 0,0001$ ) till fördel för N95-andningsskydd jämfört med kirurgiska munskydd, vilket översatt till absoluta tal innebar 73 färre (46–91) luftvägsinfektioner per 1000 hälso- och sjukvårdspersonal med N95-andningsskydd jämfört med kirurgiska munskydd.

## Vaccinutveckling

Hotez beskrev från lovande vaccinutvecklingsprojekt att aluminiumadjuvans formuleringar, såsom de som använts i PiCo Vacc (inaktiverat virus) samt CoV- RBD219N1 (rekombinant protein) har resulterat i höga titrar av neutraliserande antikroppar. Verkningsmekanismerna genom vilka aluminium inducerar höga nivåer av neutraliserande antikroppar är inte klarlagda, men författarna konkluderade att aluminium är en välbeprövad och säker adjuvanskomponent och alltmer erkänd som en hörnsten i det skydd som kan uppnås med vacciner mot Covid-19.

I en studie där man använde sig av en pool med kända B-cells peptider, fann man två IgG immunodominanta regioner hos SARS-CoV-2 spike- (S) proteinet, som gav upphov till neutraliserande antikroppssvar (Poh). De två identifierade epitoperna uppvisade en låg till måttlig mutationsfrekvens, varav den ena regionen var högkonserverad bland coronavirus generellt och föreslogs kunna utgöra en generell pan-SARS epitop.

I en modelleringsstudie sågs hög affinitet mellan humant dipeptidylpeptidas 4 (DPP4) och SARS-CoV-2 S-proteinets receptorbindande domän (RBD) (Li Y). De bindande strukturerna hos DPP4 var identiska med de som binder till Middle East respiratory syndrome virus (MERS-CoV) S-protein.

I en ytterligare studie kartlades HLA-specifika bindningsaffiniteter mellan 438 HLA-proteiner (klass I och II) och kompletta proteinuppsättningar (proteom) för SARS-CoV-2 och sex andra pandemiska virus (Barquera). Bindningsaffiniteterna ställdes mot HLA-allelernas förekomst bland hundratals mänskopopulationer över världen. Statistisk modellering visade att de peptidbindande affiniteterna klassificerade sig i fyra distinkta grupper beroende på HLA-lokus. Fynden kan ge viktig information för vaccinutveckling.

Lokman studerade 320 helgenomsekvenser och 320 S-proteinsekvenser och fann 483 unika variationer bland SARS-CoV-2 genomen, inklusive 25 icke-synonyma mutationer (dvs. som ger utbyten av aminosyror i proteinet) och en deletion i S-protein. Bland dessa variationer var 12 lokaliserade i RBD, vilket skulle kunna påverka interaktionen mellan S-protein och värdreceptorn angiotensinkonverterande enzym-2 (ACE2). Fylogenetiskt verkade S-protein hos cirkulerande SARS-CoV-2 ha nära evolutionärt släktskap med coronavirus från fladdermus.

Tai identifierade sex olika severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV) RBD-specifika neutraliserande monoklonala antikroppar som korsreagerade med SARS-CoV-2 RBD, varav två även neutraliserade SARS-CoV-2, vilket kan ge en alternativ metod för att förebygga SARS-CoV-2-infektion genom att använda sig av mot SARS-CoV neutraliserande monoklonala antikroppar.

Ett alternativt sätt att skapa vaccin påvisades i en studie där man i en rekombinant *Lactobacillus plantarum* bakteriestam skapade uttryck av SARS-CoV-2 S-protein på bakteriens yta (Wang). Det rekombinanta S-protein visade sig ha hög stabilitet (50°C, 20 min, pH 1,5, 30 min) vilket antyder att rekombinant *L. plantarum* (Lp18) S-protein skulle kunna användas som ett peroralt vaccin mot Covid-19.

För HTA-centrum

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

## Referenser

- Bae S, Kim MC, Kim JY, Cha HH, Lim JS, Jung J, et al. Notice of Retraction: Effectiveness of Surgical and Cotton Masks in Blocking SARS-CoV-2. *Ann Intern Med.* 2020. doi: 10.7326/120-0745.
- Barquera R, Collen E, Di D, Buhler S, Teixeira J, Llamas B, et al. Binding affinities of 438 HLA proteins to complete proteomes of seven pandemic viruses and distributions of strongest and weakest HLA peptide binders in populations worldwide. *Hla.* 2020. doi: 10.1111/tan.13956.
- Bélec L, Péré H, Bouassa RM, Veyer D, Jenabian MA. Potential pitfalls of routine SARS-CoV-2 serology for mass screening. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26034.
- Bettencourt P, Fernandes C, Gil A, Almeida A, AlveolosMargarida. Qualitative serology in patients recovered from SARS CoV 2 infection. *J Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.057.
- Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2016638.
- Campochiaro C, Della-Torre E, Cavalli G, De Luca G, Ripa M, Boffini N, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in severe COVID-19 patients: a single-centre retrospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2020;76:43-9. doi: 10.1016/j.ejim.2020.05.021.
- Candel FJ, Viñuela-Prieto JM, González Del Castillo J, Barreiro García P, Fragiél Saavedra M, Hernández Píriz A, et al. Utility of lateral flow tests in SARS-CoV-2 infection monitorization. *Rev Esp Quimioter.* 2020. doi: 10.37201/req/052.2020.
- Cannata F, Chiarito M, Reimers B, Azzolini E, Ferrante G, My I, et al. Continuation versus discontinuation of ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers in COVID-19: effects on blood pressure control and mortality. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2020. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa056.
- Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. *Jama.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10218.
- Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(6):e325-e31. doi: 10.1016/s2665-9913(20)30127-2.
- Chen Y, Tong X, Wang J, Huang W, Yin S, Huang R, et al. High SARS-CoV-2 Antibody Prevalence among Healthcare Workers Exposed to COVID-19 Patients. *J Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.067.
- de Souza TH, Nadal JA, Nogueira RJN, Pereira RM, Brandão MB. Clinical Manifestations of Children with COVID-19: a Systematic Review. *Pediatr Pulmonol.* 2020. doi: 10.1002/ppul.24885.
- Fu B, Fu X. Clinical characteristics of 11 asymptomatic patients with COVID-19. *Med Clin (Barc).* 2020. doi: 10.1016/j.medcli.2020.04.013.
- Graham N, Junghans C, Downes R, Sendall C, Lai H, McKirdy A, et al. SARS-CoV-2 infection, clinical features and outcome of COVID-19 in United Kingdom nursing homes. *J Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.073.
- Hotez PJ, Corry DB, Strych U, Bottazzi ME. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage. *Nat Rev Immunol.* 2020:1-2. doi: 10.1038/s41577-020-0358-6.

- Iannone P, Castellini G, Coclite D, Napoletano A, Fauci AJ, Iacrossi L, et al. The need of health policy perspective to protect Healthcare Workers during COVID-19 pandemic. A GRADE rapid review on the N95 respirators effectiveness. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234025. doi: 10.1371/journal.pone.0234025.
- Kong W, Wang Y, Hu J, Chughtai A, Pu H. Comparison of clinical and epidemiological characteristics of asymptomatic and symptomatic SARS-CoV-2 infection: A multi-center study in Sichuan Province, China. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101754. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101754.
- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.10044.
- Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, et al. The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience*. 2020;23(6):101160. doi: 10.1016/j.isci.2020.101160.
- Lokman SM, Rasheduzzaman MD, Salauddin A, Barua R, Tanzina AY, Rumi MH, et al. Exploring the genomic and proteomic variations of SARS-CoV-2 spike glycoprotein: A computational biology approach. *Infect Genet Evol*. 2020;84:104389. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104389.
- Lopes RD, Macedo AVS, de Barros ESPGM, Moll-Bernardes RJ, Feldman A, D'Andréa Saba Arruda G, et al. Continuing versus suspending angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: Impact on adverse outcomes in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)--The BRACE CORONA Trial. *Am Heart J*. 2020;226:49-59. doi: 10.1016/j.ahj.2020.05.002.
- Mehra MR, Desai SS, Kuy S, Henry TD, Patel AN. Cardiovascular Disease, Drug Therapy, and Mortality in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2007621.
- Melhuish TM, Vlok R, Thang C, Askew J, White L. Outcomes of extracorporeal membrane oxygenation support for patients with COVID-19: A pooled analysis of 331 cases. *Am J Emerg Med*. 2020. doi: 10.1016/j.ajem.2020.05.039.
- Nagaraja BS, Ramesh KN, Dhar D, Mondal MS, Dey T, Saha S, et al. HyPE study: hydroxychloroquine prophylaxis-related adverse events' analysis among healthcare workers during COVID-19 pandemic: a rising public health concern. *J Public Health (Oxf)*. 2020. doi: 10.1093/pubmed/fdaa074.
- Ong DSY, de Man SJ, Lindeboom FA, Koeleman JGM. Comparison of diagnostic accuracies of rapid serological tests and ELISA to molecular diagnostics in patients with suspected COVID-19 presenting to the hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.028.
- Perotti C, Del Fante C, Baldanti F, Franchini M, Percivalle E, Vecchio Nepita E, et al. Plasma from donors recovered from the new Coronavirus 2019 as therapy for critical patients with COVID-19 (COVID-19 plasma study): a multicentre study protocol. *Intern Emerg Med*. 2020. doi: 10.1007/s11739-020-02384-2.
- Plebani M, Padoan A, Negrini D, Carpinteri B, Sciacovelli L. Diagnostic performances and thresholds: the key to harmonization in serological SARS-CoV-2 assays? *Clin Chim Acta*. 2020. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.050.
- Poh CM, Carissimo G, Wang B, Amrun SN, Lee CY, Chee RS, et al. Two linear epitopes on the SARS-CoV-2 spike protein that elicit neutralising antibodies in COVID-19 patients. *Nat Commun*. 2020;11(1):2806. doi: 10.1038/s41467-020-16638-2.
- Shen L, Wang C, Zhao J, Tang X, Shen Y, Lu M, et al. Delayed specific IgM antibody responses observed among COVID-19 patients with severe progression. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):1096-101. doi: 10.1080/22221751.2020.1766382.

- Shyh GI, Nawarskas JJ, Cheng-Lai A. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers in Patients With Coronavirus Disease 2019: Friend or Foe? *Cardiol Rev.* 2020;28(4):213-6. doi: 10.1097/crd.0000000000000319.
- Tai W, Zhang X, He Y, Jiang S, Du L. Identification of SARS-CoV RBD-targeting monoclonal antibodies with cross-reactive or neutralizing activity against SARS-CoV-2. *Antiviral Res.* 2020;179:104820. doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104820.
- Van Elslande J, Houben E, Depypere M, Brackenier A, Desmet S, André E, et al. Diagnostic performance of seven rapid IgG/IgM antibody tests and the Euroimmun IgA/IgG ELISA in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.023.
- Wang M, Fu T, Hao J, Li L, Tian M, Jin N, et al. A recombinant *Lactobacillus plantarum* strain expressing the spike protein of SARS-CoV-2. *Int J Biol Macromol.* 2020. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.05.239.
- Wei J, Lei P, Yang H, Fan B, Qiu Y, Zeng B, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol.* 2020. doi: 10.3233/xst-200685.
- Widders A, Broom A, Broom J. SARS-CoV-2: The viral shedding vs infectivity dilemma. *Infect Dis Health.* 2020. doi: 10.1016/j.idh.2020.05.002.
- Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMp2015897.
- Xu X, Sun J, Nie S, Li H, Kong Y, Liang M, et al. Seroprevalence of immunoglobulin M and G antibodies against SARS-CoV-2 in China. *Nat Med.* 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0949-6.
- Yu T, Tian C, Chu S, Zhou H, Zhang Z, Luo S, et al. COVID-19 patients benefit from early antiviral treatment: a comparative, retrospective study. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26129.
- Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020:e202430. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.2430.
- Zhang JN, Wang WJ, Peng B, Peng W, Zhang YS, Wang YL, et al. Potential of Arbidol for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19 Transmission-A Preliminary Report of a Retrospective Cohort Study. *Curr Med Sci.* 2020:1-6. doi: 10.1007/s11596-020-2203-3.
- Zhang Z, Wang S, Tu X, Peng X, Huang Y, Wang L, et al. A comparative study on the time to achieve negative nucleic acid testing and hospital stays between Danoprevir and Lopinavir/Ritonavir in the treatment of patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.26141.
- Özçürümez MK, Ambrosch A, Frey O, Haselmann V, Holdenrieder S, Kiehntopf M, et al. SARS-CoV-2 Antibody Testing - Questions to be asked. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. doi: 10.1016/j.jaci.2020.05.020.