

Effekt  
Bivirkninger  $\times$  pris = Rationel Farmakoterapi

## Information til læger om status af mulig forebyggelse og behandling af SARS-CoV-2 og COVID-19

Marie Louise Schougaard Christiansen<sup>1</sup>, Marie Lund<sup>2</sup>, David P. Sonne<sup>2</sup>, Tonny S. Petersen<sup>2</sup>, Jens Lundgren<sup>3</sup>

I december 2019 så man ophobede tilfælde af svær lungebetændelse blandt mennesker i millionbyen Wuhan i Kina. Den 7. januar 2020 blev årsagen til sygdomstilfældene påvist. Det skyldtes en virus af coronafamilien, som efterfølgende fik navnet SARS-CoV-2 (også omtalt som ny coronavirus). Den er ikke tidligere set hos mennesker, hvorfor der mangler basal immunitet hos mennesker. Sygdommen, som virus forårsager, har fået navnet COVID-19. Sygdommen smitter mellem mennesker, og den har spredt sig epidemisk først i Hubei-provinsen i Kina og fra midten af februar 2020 også i Sydkorea, Iran og Norditalien [1]. I Danmark blev det første bekræftede tilfælde af COVID-19 registreret den 27. februar 2020 [2]. Den 11. marts 2020 erklærede Verdenssundhedsorganisationen (WHO) udbruddet af COVID-19 for en pandemi [3]. Aktuelt er Europa epicenter for den første bølge af pandemien.

### Hvad er SARS-CoV-2 og COVID-19?

SARS-CoV-2 tilhører gruppen af  $\beta$ -coronavira. Det er den tredje kendte coronavirus-zoonose. Tidligere har man oplevet udbrud af Severe Acute Respi-

ratory Syndrome (SARS, som skyldes infektion med SARS-CoV) i 2003 og Middle East Respiratory Syndrome (MERS, som skyldes infektion med MERS-CoV) i 2012. Begge disse er også  $\beta$ -coronavira [4]. Coronavira er enkeltstrengede RNA-virus, der findes i mange dyr. De kan under visse omstændigheder krydse fra dyr til mennesker og være årsag til sygdomsbilleder, der spænder fra almindelig forkølelse til svære luftvejsinfektioner [5].

På baggrund af observationer fra udbruddet af SARS-CoV-2 i Kina fra 10.-24. januar 2020 kan det konkluderes, at udbredelsen af virusen initialt forløb med eksponentiel væksthastighed. Det gennemsnitlige basale reproduktionstal (det antal personer, som en smittet i gennemsnit videregiver smitten til,  $R_0$ ) er anslået at være mellem 2,24 (95% konfidensinterval CI 1,96-2,55) og 3,58 (95% CI 2,89-4,39). Baseret på observationer over et lidt længere tidsinterval fra den 31. december 2019 til den 28. januar 2020 fandt man en epidemi-fordoblingstid (tid til dobbelt så mange smittede) på 6,4 døgn (95% credible interval 5,8-7,1 døgn) [6]. Den typiske smittevej er via infektiøse aerosoler [7].

Inkubationstiden af COVID-19 er ca. 2-12 dage (i gennemsnit 5-7 dage). Infektionen kan forblive asymptomatisk eller give varierende symptomer i form af feber, hoste, ondt i halsen, muskelsmerter, åndenød og/eller diarré. Især hos ældre kan COVID-19 føre til nedre

luftvejsinfektion og potentielt til letalt forløbende lungebetændelse. I løbet af anden uge efter symptomdebut kan der ske forværring med hypoksæmi, vejrtrækningsbesvær og akut respiratorisk distress syndrom (ARDS). Patienter i denne fase kan få behov for iltbehandling, CPAP og evt. respiratorbehandling. En bakteriel superinfektion kan medføre sekundær bakteriel pneumoni, om end dette ses sjældent [8]. Der er en ikke ubetydelig dødelighed blandt især ældre patienter og patienter med konkurrerende lidelser, som har udviklet COVID-19. WHO angiver den globale gennemsnitlige *case fatality ratio* (CFR, andel døde blandt diagnosticerede) til 3,4% (9. marts 2020), men tallet ændrer sig fortsat. Det er også væsentligt at bemærke, at der er en markant aldersgradient. Baseret på tal fra Kina var CFR blandt 0-9 årige 0%, mens CFR blandt 80+ årige var 14,8% [9]. Den underliggende *infection fatality ratio* (IFR, andel døde blandt smittede) er lavere men også sværere at estimere, da kun personer med behov for hospitalsbehandling vil blive diagnosticeret samtidig med, at langt hovedparten (80% eller flere) af de inficerede har et asymptomatisk eller mildt forløb, der ikke giver anledning til hospitalskontakt.

### Afprøvning af medicin under epidemier

Der er et stort ønske om at identificere lægemidler, der virker effektivt mod COVID-19. Lægemedelstyrelsen, der

1) Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

2) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

3) Infektionsmedicinsk Klinik, Center for Hjerte-, Kar-, Lunge- og Infektionssygdomme, Rigshospitalet

behandler ansøgninger om igangsættelse af kliniske forsøg i Danmark, nedsatte den 17. marts 2020 sagsbehandlingsstiden på alle ansøgninger, der vedrører kliniske forsøg med medicin til behandling af COVID-19 fra de sædvanlige 35 dage til ca. 3 dage [10]. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) offentliggjorde den 13. marts 2020, at de tilbyder gratis videnskabelig rådgivning (*scientific advice*) til udviklere af potentielle lægemidler mod COVID-19 eller vacciner mod SARS-CoV-2 [11].

Status aktuelt er, at der er set enkelte lovende fund i *in vitro* studier. På trods heraf er der dog aktuelt ikke data hverken fra observationelle studier eller randomiserede kontrollerede studier i mennesker, der dokumenterer effekt af specifik farmakologisk behandling af patienter med COVID-19. Indtil der er dokumentation for effekt, er det vigtigt, at afprøvning af lægemidler til behandlingen af COVID-19 så vidt muligt sker som led i protokollerede kliniske forsøg, da dette vil medvirke til hurtigst muligt at generere evidens.

Aktuelt kan COVID-19 kun behandles symptomatisk og understøttende [12]. Hjørnestene i behandlingen af svær COVID-19 er derfor understøttende behandling af vitale organfunktioner – se nedenfor. Der findes ingen medicin specifikt godkendt til forebyggelse af SARS-CoV-2 eller behandling af COVID-19, men mange tiltag er iværksat for at identificere effektiv medicinsk forebyggelse og behandling. Målet med at igangsætte afprøvning af medicin under den første bølge af en epidemi er ikke at teste en hel række forskellige præparater, som man har mere eller mindre tiltro til. Man fokuserer derimod på relativt få præparater, som man har størst tiltro til vil have effekt. Målet med afprøvningen er at skaffe en overbevisende dokumentation for, om disse præparater faktisk har den forventede effekt, samt om effekten opvejer eventuelle bivirkninger. Afhængig af udfaldet af afprøvningerne i første fase kan man bedre og mere rationelt planlægge videre afprøvning under epidemiens anden bølge.

#### Igangværende forsøg med specifik behandling af COVID-19

På nuværende tidspunkt foreligger der ingen kliniske studier, som kan dokumentere en effektiv medicinsk behandling af COVID-19. Der er over 100 igangværende eller planlagte kliniske

studier med lægemidler til behandling af COVID-19, men der er aktuelt kun resultater fra det første af disse. Der er *in vitro* data på flere lægemidler, der har dokumenteret en vis antiviral effekt på SARS-CoV-2, ligesom det også er tilfældet for SARS-CoV og MERS-CoV. I de kinesiske vejledninger for behandling af COVID-19 anbefales flere lægemidler, men dokumentationen for effekten er ikke baseret på klinisk kontrollerede data på nuværende tidspunkt. Der er publiceret adskillige retrospektive opgørelser for nogle af disse lægemidler.

I det følgende gennemgås evidensen for de mest lovende kandidater til behandling COVID-19. De præparater, som gennemgås nedenfor, kan ikke anbefales til behandling af COVID-19 uden for protokollerede forsøg. Der præsenteres detaljeret viden om de enkelte præparater (oplistet i alfabetisk rækkefølge). For et hurtigere overblik kan man nøjes med at læse vores sammenfatning af den nuværende evidens for hvert enkelt præparat.

#### Camostat

Camostat mesylat er godkendt i Japan til kronisk pankreatitis og postoperativ refluksøsofagitis [13]. Det er ikke godkendt i Danmark. Camostat er en hæmmer af serin proteasen TMPRSS2.

**Sammenfatning:** TMPRSS2 er kritisk for spredning af mange vira, bl.a. COVID-19. Der er ikke kliniske data (eller studier i pipeline) med TMPRSS2-hæmmeren camostat til behandling af COVID-19. Behandlingsprincippet er umiddelbart lovende, men tilgængelige data indikerer, at mennesker næppe vil kunne opnå effektiv plasmakonzentration.

**Evidens:** Som andre coronavira anvender SARS-CoV-2 såkaldte spike (S) overfladeproteiner til at fusionere med målceller via bestemte receptorer. For at denne transport kan foregå, skal S-proteinet 'primes' af værtscellens protease. SARS-CoV og SARS-CoV-2 anvender angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) som entry-receptor og den cellulære serin protease, TMPRSS2, til at prime sit S-protein [14, 15]. Camostat hæmmer TMPRSS2, og det har for nylig vist sig, at TMPRSS2 kan hæmme transmission af SARS-CoV-2 *in vitro* [16]. Camostat er undersøgt i mus. 10 SARS-CoV-inficerede mus blev behandlet med camostat fra 10 timer før in-

fektion til 9 dage efter. Camostat medførte til en overlevelse på 60 % efter 12 dage vs. 0 % efter 6 dage hos kontrolmus [17]. Camostat til behandling af COVID-19 er ikke undersøgt i mennesker. Derfor vil præparatet ikke indgå i fase III studier under COVID-19's første bølge, da der først skal udføres fase I og fase II studier.

#### Chloroquin

Chloroquin er godkendt i USA til forebyggelse og behandling af malaria og til ikke-intestinal amøbeinfektion. Derudover bruges chloroquin off-label til behandling af bl.a. reumatoid arthritis, sarkoidose og colitis ulcerosa [18]. Chloroquin er ikke godkendt i Danmark.

**Sammenfatning:** *In vitro* studier indikerer, at chloroquin kunne have effekt mod SARS-CoV-2, og ved ekstrapolation til humane studier ser det ud til, at terapeutisk effektive plasmakonzentrationer ville kunne nås hurtigt ved intravenøs behandling. Der pågår en række kliniske studier med chloroquin til COVID-19 [19-32]. På en kinesisk pressebriefing er det blevet nævnt, at man har observeret effekt og acceptabel sikkerhed i de kliniske studier af chloroquin til COVID-19, men disse data er endnu ikke endeligt publiceret [33]. Der foreligger på nuværende tidspunkt ingen publicerede kliniske studier, der dokumenterer effekten af chloroquin til COVID-19.

**Evidens:** Chloroquin menes at virke både antiviralt og immunmodulerende. Chloroquin medfører øget pH i de endosomale lysosomer, hvorved den virale replikation, som er afhængig af lav pH, hæmmes [34]. SARS-CoV og SARS-CoV-2 anvender angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) som entry-receptor i målceller [16]. Chloroquin hæmmer tilsyneladende den terminale glykosylering af ACE2 [35], hvilket kan tænkes at påvirke bindingen af virus til ACE2-receptoren og derved virus' evne til at trænge ind i cellen. I dyreforsøg med mus inficeret med SARS fandt man ingen effekt af chloroquin mht. reduktion af virusload [36]. Der er endnu ikke publicerede data fra kliniske studier af chloroquin til patienter inficeret med COVID-19. Resultaterne af et endnu ikke publiceret klinisk studie af chloroquin er blevet offentliggjort på en kinesisk ny-

hedsbriefing, hvor en transskribering er tilgængeligt på internettet. Heri omtales observation af effekt og acceptabel sikkerhed, men uden at dette blev nærmere specificeret eller dokumenteret [37-39].

#### *Hydroxychloroquin*

Hydroxychloroquin er godkendt i Danmark til forebyggelse og behandling af malaria, reumatoid arthritis, dermatologiske lidelser forårsaget eller forværret af sollys, diskoid og systemisk lupus erythematosus [40].

**Sammenfatning:** *In vitro* studier indikerer, at hydroxychloroquin kunne have effekt mod SARS-CoV-2. Der foreligger dog endnu ingen publicerede kliniske studier, der dokumenterer effekten af hydroxychloroquin til COVID-19, men der pågår en række kliniske studier med hydroxychloroquin til COVID-19 [23, 24, 29, 31, 41-46].

**Evidens:** Den tilgængelige evidens tyder på, at følgende mekanismer kan være i spil ved SARS-CoV-2: hæmning af en række processer, herunder virusfusion med cellemembranen ved at ændre pH ved cellemembranen, replikation af nukleinsyrer, glykosylering af virale proteiner, samling af virus med flere [47]. Hydroxychloroquins virkningsmekanisme er (som chloroquins) ikke fuldstændig afklaret, men man mener, at forhøjet intracellulær pH spiller en rolle ift. effekten ved malaria og reumatisk sygdomsaktivitet [40]. I et *in vitro* studie i en cellemodel af SARS-CoV-2 fandt man, at hydroxychloroquin var mere potent end chloroquin [47]. Der er ikke identificeret dyreforsøg. En række studier af hydroxychloroquin mod COVID-19 i mennesker er sat i gang, men resultaterne foreligger endnu ikke.

#### *Interferon alfa*

Interferon alfa-2b (IntronA) til intravenøs brug er godkendt i Danmark til behandling af hepatitis og flere cancerformer.

**Sammenfatning:** *In vitro* er der påvist nogen aktivitet over for MERS-CoV, men ingen forskel i en retrospektiv opgørelse. Der er ikke data på effekten af inhalation af interferon alfa på infektioner med coronavirus. Der er ikke fundet undersøgelser der har belyst effekten på COVID-19. Der er igangvæ-

rende forsøg med interferon alfa [48-50].

**Evidens:** Interferon alfa er et naturligt forekommende cytokin. Den formodede virkningsmekanisme er en hæmning af virusreplikation. Der er udført et dyrestudie på aber inficeret med MERS-CoV. Aktivt behandlede aber havde bedre klinisk og radiologisk respons end kontrolaberne [51]. I en retrospektiv kohorte undersøgte man i Saudi Arabien effekten af pegyleret interferon alfa (Pegasys) i tillæg til ribavirin mod MERS. Den historiske kontrolgruppe havde ikke modtaget førnævnte præparater. Alle patienter modtog invasiv eller non-invasiv ventilation. Efter 28 dage var 6/20 i interventionsgruppen i live mod 4/24 i kontrolgruppen [52]. Overordnet har data ikke været overbevisende vedrørende interferon alfa og ribavirin [53]. I et systematisk review af 16 retrospektive opgørelser af behandling af MERS var i alt 68 patienter behandlet med interferon. 56 patienter havde fået interferon alfa, og 48 patienter havde ikke modtaget interferon behandling. Dødeligheden i interferon alfa gruppen var 73%, mens dødeligheden i gruppen der ikke havde modtaget interferon behandling, var 71% [54]. Adskillige studier med interferon alfa i behandling af COVID-19 er i gang.

#### *Interferon beta*

Interferon beta er godkendt i Danmark til behandling af dissemineret sklerose og er markedsført som både interferon beta-1a, pegyleret interferon beta-1a og interferon beta-1b.

**Sammenfatning:** Der er ikke fundet data for effekten af interferon beta på COVID-19. Der er *in vitro* data, der støtter anvendelsen til behandling af MERS, men retrospektive opgørelser af effekten af interferon hos MERS patienter har ikke vist effekt på overlevelsen. Der er ét igangværende studie med interferon beta mod COVID-19 [55].

**Evidens:** Interferon beta er et naturligt forekommende cytokin. Den formodede virkningsmekanisme er hæmning af virusreplikation. Der er ikke identificeret *in vitro* studier med SARS-CoV-2. Derimod tyder *in vitro* studier med MERS-CoV på nogen effekt. Der er ikke identificeret dyrestudier, hvor interferon beta er undersøgt til behandling af med COVID-19. I aber inficeret med MERS-CoV

gav behandling med interferon beta et lavere virusload, bedre overlevelse og mildere symptomer sammenlignet med placebo [56]. Der foreligger et systematisk review af 16 retrospektive opgørelser af behandling af MERS [57]. I alt 68 patienter blev behandlet med interferon, hvoraf de 11 blev behandlet med interferon beta-1a, mens 48 ikke modtog interferon behandling. Dødeligheden i interferon beta-1a gruppen var 64%, mens dødeligheden i gruppen, der ikke havde modtaget interferon behandling, var 71%.

#### *Lopinavir/ritonavir*

Lopinavir/ritonavir (LPV/r) er godkendt i Danmark til behandling af HIV både hos voksne og børn.

**Sammenfatning:** LPV/r er tilgængeligt og virksomt over for SARS (formentlig også MERS). I SARS/MERS-studier er LPV/r ofte kombineret med ribavirin, men det vides ikke med sikkerhed, om ribavirin virker synergistisk. Det første randomiserede, kontrollerede, kliniske studie er netop publiceret. Her sås ikke effekt efter 14 dages LPV/r-behandling på klinisk bedring, mortalitet og virusload. En række kliniske studier er på vej [21, 55, 58-69].

**Evidens:** Lopinavir/ritonavir er en HIV proteasehæmmer, der har vist effekt over for MERS og SARS ved at hæmme 3-chymotrypsin-like protease. Det er imidlertid usikkert, om HIV proteasehæmmere virker på SARS-CoV-2, idet SARS-CoV-2 anvender andre proteaser end HIV. Herudover er det katalytiske site anderledes/fraværende i SARS-CoV-2 [70]. Ritonavir hæmmer omsætningen af lopinavir på grund af ritonavirs hæmning af CYP3A4. Herved øges biotilgængeligheden med en faktor >100.

Det første randomiserede, kontrollerede, kliniske studie med LPV/r er blevet publiceret d. 18. marts 2020. 199 patienter indgik i studiet, og det primære endepunkt var tid til klinisk bedring. Der sås ingen effekt på tiden til klinisk bedring ved behandling med LPV/r i tillæg til standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene (hazard ratio for clinical improvement, 1.24; 95% confidence interval [CI], 0.90 to 1.72). Mortaliteten efter 28 dage var generelt højere (22%) sammenlignet med andre studier, men ens i LPV/r-gruppen vs. gruppen, der

fik standardbehandling (19% vs. 25%; forskel, -5,8 procentpoint; 95% CI, -17,3 til 5,7). Patienter i LPV/r-gruppen var kortere tid på en intensivafdeling (6 dage versus 11 dage; forskel -5 dage; 95% CI -9 til 0 dage). Der var ikke forskelle i virusload over tid [71].

Derudover beskriver nogle få kasuistikker positiv effekt i behandlingen af COVID-19. Et retrospektivt studie med 134 patienter sammenlignede LPV/r vs. abidol og ingen behandling, og der sås ikke effekt på virusload eller symptomer [72]. I et casestudie med fire patienter rapporteredes bedring i 3/4 med en kombination af LPV/r, arbidol og SFJDC (trad. medicin) [73]. I en case med én patient sås reduktion i virusload og feber efter behandling med LPV/r [74]. I et casestudie fra Singa-pore med 18 patienter fik 5/6 iltkrævende patienter LPV/r. Her sås bedring og reduceret virusload i 3/5 på under 3 dage, hvorimod 2/5 progredierede med respiratorisk svigt. 4/5 udviklede bivirkninger såsom kvalme/opkast og diarré, og 3/5 fik leverpåvirkning. Pga. disse bivirkninger gennemførte kun én patient 14 dages behandling [75]. En retrospektiv opgørelse over sygdomsforløb og mortalitet hos indlagte patienter viste ikke reduktion i virusload hos de patienter, der (efter ca. 10 døgn) fik LPV/r [76].

#### Remdesivir (GS-5734)

Remdesivir er under klinisk udvikling til behandling af infektion med ebolavirus og således hverken markedsført til behandling af COVID-19, SARS eller MERS, men det er taget i anvendelse til COVID-19 gennem compassionate use programmer.

**Sammenfatning:** Remdesivir har vist lovende resultater i både *in vitro* studier og dyreforsøg mod en række coronavira, herunder SARS-CoV, MERS-CoV og SARS-CoV-2. Aktuelt afventes resultaterne af en række fase 2/3-studier mod COVID-19. Remdesivir er taget i brug til COVID-19 gennem compassionate use programmer. De europæiske kliniske studier af remdesivir (endnu ej påbegyndt per 19/3/2020) ledes fra Rigshospitalet med involvering af infektionsmedicinske afdelinger på følgende hospitaler i Danmark: Rigshospitalet, Hvidovre Hospital, Nordsjællands Hospital, Roskilde Universitetshospital, Odense Universitetshospital, Aarhus Universitetshospital Skejby og Aalborg

Universitetshospital. Adskillige kliniske forsøg med remdesivir til behandling af COVID-19 er på vej [77-81]. Nogle af disse forventes afsluttet i april 2020.

**Evidens:** Remdesivir er et prodrug, som i celler og væv metaboliseres til en aktiv nucleosid-analog (adenosinanalogue), som indbygges i virus-RNA og fører til præmatur terminering. Dermed blokeres viral RNA-syntese i en bred vifte af RNA-vira, herunder coronavirus. Den kemiske struktur minder om tenofovir alafenamid [70]. Intravenøs administration af remdesivir er vist i aber at resultere i betydelig suppression af replikation af ebola virus og give 100% beskyttelse mod dødelig sygdom hos de inficerede dyr [82]. I aber er profylaktisk remdesivir indgivet 24 timer før inokulation med MERS-CoV vist fuldstændig at forebygge MERS-CoV-relateret klinisk sygdom [83]. Humane, transgene musemodeller af MERS-CoV har vist, at remdesivir i både profylaktiske og terapeutiske doser har forbedret lungefunktionen og reduceret virusload og svær patologi i lungerne. I de samme modeller reducerede en kombination af lopinavir, ritonavir og interferon beta virusload i mindre grad og uden påvirkning af de øvrige sygdomsparametre [84].

Der findes en kasuistisk meddelelse med en 35-årig mand med COVID-19, som modtog understøttende behandling (paracetamol, ibuprofen, guaifenesin [for hoste], intravenøst saltvand, vancomycin og et cefalosporin på mistanke om hospitalserhvervet pneumoni). Patienten fik intravenøs remdesivir på indlæggelsesdag 7 (efter 11 dage med sygdom), da han var blevet iltkrævende med 2 L nasal ilt, og behandlingen fortsatte frem til klinisk bedring [85]. Der foreligger sikkerhedsdata fra et klinisk studie i patienter med ebola. Blandt 175 patienter med ebola så man én alvorlig bivirkning med dødelig udgang vurderet sandsynligt relateret til remdesivir [86].

#### Umifenovir (Arbidol, Abidol)

Umifenovir er godkendt i Rusland og Kina til behandling af influenza [87]. Det er ikke godkendt i Danmark.

**Sammenfatning:** Baseret på *in vitro* data er det usandsynligt, at det er muligt at opnå tilstrækkelig høje koncentrationer af umifenovir til at hæmme

SARS-CoV-2. Resultaterne af to retrospektive opgørelser er ikke entydige. Der er flere kliniske studier på vej [58, 68, 88-92].

**Evidens:** Umifenovir er et bredspektret, antiviralt lægemiddel, der er aktivt overfor RNA-vira. Det virker ved at blokere virusfusion med cellemembranen og ved at øge produktionen af interferoner [93]. Umifenovir er aktivt *in vitro* mod SARS i koncentrationer på 50 mg/L (102 mikromol/L) [94]. I et ikke offentliggjort *in vitro* studie skulle der være en signifikant hæmning af SARS-CoV-2 allerede ved koncentrationer på 10-30 mikromol/L (4,8-14 mg/L). Der er ikke identificeret dyreforsøg.

Der er publiceret et case-studie med 4 patienter behandlet med kombinationen traditionel kinesisk medicin, lopinavir/ritonavir og arbidol. To af patienterne havde svær pneumoni. Tre af patienterne fik bedring i tilstanden, mens den fjerde patient stadig var i respirator [73]. Derudover er der publiceret to retrospektive observationelle opgørelser over COVID-19 patienter behandlet med arbidol. I den første opgørelse blev 49 patienter behandlet med arbidol i tillæg til anden antiviral behandling sammenlignet med 62 patienter, der ikke var blevet behandlet med arbidol. Hos de 80 patienter med mild sygdom var tid til negativ PCR for coronavirus og behovet for nasal ilt reduceret i gruppen behandlet med arbidol. Hos de resterende 31 patienter med svær sygdom var der ingen forskel [95]. I den anden retrospektive opgørelse blev 52 patienter behandlet med lopinavir/ritonavir, 34 patienter behandlet med arbidol og 48 patienter uden anden antiviral behandling sammenlignet. Alle 134 patienter blev behandlet med interferon alfa-2b spray. Kun 5 patienter havde svær sygdom ved behandlingsstart. Studiet fandt ingen forskel i tid til normalisering af temperatur, tid til negativ PCR og andel med radiologisk forværring dag 7 [72].

#### Igangværende forsøg med vaccine mod SARS-CoV-2

Adskillige forsøg, der afprøver mulige vacciner mod SARS-CoV-2, er påbegyndt eller planlagt. De optimistiske meldinger om tilgængelige vacciner inden for kort tid skal dog tages med stor varsomhed. Vacciner skal testes, og både effektivitet og sikkerhed i mennesker skal være dokumenteret, før de

kan godkendes. Det vil formentlig tage op til halvandet år, før man er klar til at iværksætte massevaccinationer.

I januar 2020 offentliggjorde australske forskere fra The Peter Doherty Institute for Infection and Immunity i Melbourne, at det var lykkedes dem at dyrke ny coronavirus (SARS-CoV-2) i et laboratorium. Den dyrkede virus vil blive brugt i laboratoriets egen forskning for at udvikle en vaccine mod SARS-CoV-2. Laboratoriet har ligeledes delt virus med andre laboratorier, der er i tæt samarbejde med WHO, således at den kan bruges i deres forskning [96].

Kinesiske forskere fra Shenzhen Geno-Immune Medical Institute påbegyndte 15. februar 2020 et forsøg med en antigen-præsenterende celle vaccine mod SARS-CoV-2. Det er et ublindt studie, og der planlægges inklusion af i alt 100 deltagere. Studiet forventes tidligst afsluttet 31. juli 2023 [97]. Samme institut har også initieret et forsøg med en såkaldt syntetisk mini-gen vaccine. Det er et ublindt studie, og også i dette planlægges inklusion af i alt 100 deltagere. Studiet forventes tidligst afsluttet d. 31. juli 2023 [98].

I USA meddelte National Institute of Health den 16. marts 2020, at et fase I forsøg, der skal undersøge en mulig vaccine kaldet mRNA-1273, der måske kan forhindre infektion med SARS-CoV-2, var indledt på Kaiser Permanente Washington Health Research Institute i Seattle. Det er et ublindt studie, som skal inkludere 45 raske, voksne frivillige i alderen 18-55 år over en periode på ca. 6 uger. Den første deltager modtog forsøgsvaccinen 16. marts 2020. Studiet forventes afsluttet d. 1. juni 2021 [99]. Fase II er planlagt og forventes igangsat i juni 2020 med et rullende forsøgsdesign sideløbende med fase I.

På ClinicalTrials.gov er der aktuelt ikke anmeldt flere forsøg med vaccine mod SARS-CoV-2. Flere virksomheder og medier har dog rapporteret om igangværende arbejde med at udvikle en vaccine.

Det tyske firma CureVac skrev i en pressemeddelelse den 2. marts 2020, at man via firmaets mRNA teknologi, som har været brugt i bl.a. i udviklingen af vaccine mod rabies, mente, at man inden for få måneder ville være i stand til at udvikle en potent mulig vaccine. Arbejdet med at udvælge de mest lovende vaccine-kandidater er allerede påbegyndt. Sideløbende er Cu-

reVac gået i dialog med Paul Ehrlich Institutet (den tyske Lægemiddelstyrelse med ansvar for biologiske lægemidler) for at forberede en accelereret godkendelsesprocedure. CureVac forventer at kunne indlede kliniske forsøg i den tidlige sommer 2020 [100].

Global Times skrev den 25. februar 2020, at forskere ved Tianjin University i Kina havde udviklet en oral vaccine, som kunne beskytte mod SARS-CoV-2. Teknologien bruger *saccharomyces cerevisiae* som bærer og coronavirus-protein som target. Forskerne har tidligere brugt denne teknologi i andre sammenhænge. Vaccinen er angiveligt sikker at anvende. Forskerne leder nu efter samarbejdspartnere, således at vaccinen effektivitet kan blive bekræftet i kliniske forsøg [101].

Jerusalem Post citerede d. 15. marts 2020 den israelske Videnskabs- og Teknologiminister, Ofir Akunis, for, at forskere ved Galilee Research Institute er tæt på at have udviklet en vaccine mod SARS-CoV-2. Teknologien bygger på et kimært opløseligt protein, som leverer viralt antigen ind i slimhinder. Denne teknologi er tidligere brugt til at udvikle vaccine mod infektiøs bronkitis virus (IBR), og mod IBR har den vist sig effektiv i prækliniske forsøg. Hvis alt går som planlagt, mener forskerne, at vaccinen kan være klar om få uger, og tilgængelig inden for 90 dage [102].

### Igangværende forsøg med overførsel af passiv immunitet

Forsøg med overførsel af passiv immunitet (immunglobuliner) mod SARS-CoV-2 fra patienter, der allerede er helbredt efter infektion med SARS-CoV-2, er også undervejs. Man kan enten ved plasmaferese oprense plasma, eller man kan oprense specifikke antistoffer (såkaldt hyperimmune immunglobuliner). I Danmark er man ved at sætte en protokol op med plasma, som er koordineret af Aarhus Universitetshospital i samarbejde med en række blodbanker og infektionsmedicinske afdelinger. Protokoller er under udarbejdelse i et internationalt netværk (International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials) [103], hvoraf den europæiske del koordineres fra Danmark. På ClinicalTrials.gov er der aktuelt anmeldt flere studier med overførsel af passiv immunitet fra helbredte patienter [104, 105].

Man må også forvente, at der vil blive udviklet monoklonale antistoffer

rettet mod neutraliserende epitoper på virus' overflade. Det ligger dog formentlig længere ude i fremtiden, fordi relevante epitoper først skal identificeres, hvorefter monoklonale antistoffer mod dem kan udvikles.

### Symptomlindrende behandling

I manglen på dokumenteret, effektiv, specifik behandling af COVID-19, er symptomlindrende og understøttende behandling hjørnestenen i den terapi, som kan gives til symptomatiske patienter. Det kan dreje sig om smertelindrende og febernedsættende behandling til patienter med milde symptomer, og et fornuftigt førstevalg vil være paracetamol [106-108]. Til indlæggelseskrævende patienter kan behandling med ilt, intravenøs væsketilførsel, fysioterapi af de nedre luftveje (fx CPAP) og eventuelt respiratorbehandling være indiceret [109]. På grund af forventning om mange iltkrævende patienter, kan iltbehandling komme til at foregå uden for intensivt regi og i det præhospitale beredskab [110]. Sundhedsstyrelsen har i 2019 udgivet en National Klinisk Retningslinje om iltbehandling til den akut syge voksne patient [111]. Heri anbefales en mere restriktiv tilgang til behandling af akut syge patienter med normal iltmætning. På baggrund af erfaringerne fra MERS-epidemien anbefales det at undgå kortikosteroider med mindre andre årsager taler herfor. I patienter smittet med MERS-CoV blev der observeret forlænget viral replikation, hvis de fik kortikosteroider [112]. På Rigshospitalet planlægges indledning af et randomiseret studie af COVID-19, hvor man vil sammenligne lavdosis steroidbehandling + standardbehandling vs. standardbehandling alene.

### Myter om SARS-CoV-2 og COVID-19

Der florerer talrige myter om forebyggelse af overførsel af SARS-CoV-2 og behandling af COVID-19. Disse myter forstærkes og kan hurtigt løbe løbsk via delinger på de sociale medier. Det er dog særdeles vigtigt at mane myterne i jorden. WHO har samlet en række af myterne og dementierende materiale om dem på deres hjemmeside (<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>) [113].

### Korrespondance

Marie Louise Schougaard Christiansen, [irf@sst.dk](mailto:irf@sst.dk)

# Ændrede udleveringsbestemmelser for paracetamol i flydende opløsning og suppositorier til børn

Marie Louise Schougaard Christiansen<sup>1</sup>

Lægemiddelstyrelsen ændrede den 24. marts 2020 midlertidigt udleveringsbestemmelser for paracetamol i flydende opløsning og suppositorier til børn. Paracetamol i flydende opløsning blev gjort receptpligtigt med den begrænsning, at apoteket kun må udlevere præparatet til børn, der vejer mindre end 10 kg. Salg af paracetamol suppositorier blev gjort apoteksforbeholdt. Begrænsningen gælder, indtil forsyningssituationen med paracetamol bliver normal igen.

Tidligere kunne disse lægemidler købes i supermarkeder og den øvrige detailhandel. Ændringerne blev indført på baggrund af stor efterspørgsel hos virksomhederne, der producerer lægemidlerne. En medvirkende årsag til det er COVID-19-pandemien. De ændrede udleveringsbestemmelser skal sikre, at der fortsat vil være nok paracetamol i børneformuleringer til de børn, der har størst behov [1].

Med udgangspunkt i de ændrede udleveringsbestemmelser vil det altså fortsat være muligt for læger at udstede recept på paracetamol flydende opløsning til børn, der vejer mindre end 10 kg. Børn, der vejer mere end 10 kg kan behandles med paracetamol suppositorier, og disse kan forældre købe i håndkøb på apoteket.

1) Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab, Sundhedsstyrelsen

Børn, der vejer over 15 kg, vil også kunne behandles sikkert og præcist med paracetamol tabletter til voksne [2]. Det aktive indholdsstof, paracetamol, er det samme. Det er alene formuleringen, der er forskellig. Sundhedsstyrelsen har udarbejdet rådgivende materiale til forældre, der med udgangspunkt i barnets vægt beskriver, hvilke doser paracetamol et barn skal behandles med. Materialet er rettet mod forældre til børn, der vejer mellem 15-40 kg [3]. Der angives doser på baggrund af vægtintervaller, der sikrer, at den maksimale anbefalede daglige dosis paracetamol på 50 mg/kg legemsvægt/døgn ikke overskrides.

Tablet paracetamol 500 mg til voksne har delekærv, og kan deles i to lige store doser. Dermed kan man dosere med en nøjagtighed af 250 mg. For at lette indtaget for børn kan tabletterne knuses. Materialet indeholder instruktion i at knuse tabletter, hvis man ikke har en tabletknuser til rådighed. Knuste tabletter kan blandes med fx yoghurt, marmelade, is eller lignende, som barnet kan lide. Det kan være en fordel, hvis tabletterne blandes med fødevarer med kraftig smag, fordi det vil maskere smagen af paracetamol. For at sikre indtaget, skal man også være opmærksom på, at tabletten ikke blandes i større mængde mad, end barnet kan spise.

## Faktaboks:

Her kan Sundhedsstyrelsens materiale om behandling med paracetamol af børn, der vejer 15-40 kg, ses. Behandlingsanvisningerne tager udgangspunkt i paracetamol tabletter 500 mg til voksne.

<https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Corona/SST-Paracetamol-til-boern-02.ashx?la=da&hash=68B860F582429A2BA2813E338C063C87A1BD7B76>

Materialet rådgiver også om god håndhygiejne under medicin håndtering. Børn, der vejer over 15 kg, men ikke kan indtage knuste tabletter, vil kunne behandles med paracetamol suppositorier. Hvis børn har brug for behandling med maksimale doser paracetamol i mere end 1-2 døgn, rådes forældrene (nu som tidligere) til at kontakte barnets læge.

1) Lægemiddelstyrelsen. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/paracetamol-til-boern-kan-fremover-midlertidigt-kun-koebes-paa-apoteker/>

2) Sundhedsstyrelsen. <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2020/Foraeldre-kan-give-deres-boern-paracetamol-som-tablet>

3) <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2020/Raadgivning-til-foraeldre-om-smertestillende-medicin-til-boern>

## Her kan du finde aktuel information om COVID-19

### Sundhedsstyrelsen tema om COVID-19

[www.sst.dk/corona](http://www.sst.dk/corona)

### Lægemiddelstyrelsens tema om COVID-19

<https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/temaer/ny-coronavirus-covid-19/>

### Styrelsen for Patientsikkerhed

<https://stps.dk/>

### Danske myndigheders fælles temaside om COVID-19

[www.coronasmitte.dk](http://www.coronasmitte.dk)

### European Centre for Disease Prevention and Control's hjemmeside om COVID-19

<https://www.ecdc.europa.eu/en>

### Verdenssundhedsorganisationen (WHO)

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

# Referencer

1. European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/novel-coronavirus-china>
2. COVID-19. Risikovurdering, strategi og tiltag ved epidemi i Danmark. <https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2020/Corona/Strategi-for-COVID-19.ashx?la=da&hash=067BF6AFOA95D88B3E0A329ABB3C8935E12DDDF>
3. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 – 11 March 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Sun P et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol* 2020, Mar 14. doi: 10.1002/jmv.25766. [Epub ahead of print]
5. Cascella M et al. Features, Evaluation and Treatment Coronavirus (COVID-19). StatPearls Publishing 2020, March 8
6. Lai CC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (WARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): the epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 55(3), March 15924.
7. Read JM et al. Novel coronavirus 2019-nCoV: early estimation of epidemiological parameters and epidemic predictions. medRxiv 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.23.20018549>
8. Kannan S et al. COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 2006-2011.
9. WHO. What do we know about the risk of dying from COVID-19? <https://ourworldindata.org/coronavirus#what-do-we-know-about-the-risk-of-dying-from-covid-19>; Max Roser, Hannah Ritchie and Esteban Ortiz-Ospina (2020) - "Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research". Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]
10. Lægemiddelstyrelsen forkorter sagsbehandling af ansøgninger om COVID-19 medicinforøg. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/laegemiddelstyrelsen-forkorter-sagsbehandling-af-ansoegninger-om-covid-19-medicinforsoeg/>
11. European Medicines Agency. COVID-19: developers of medicines or vaccines to benefit from free scientific advice. <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-developers-medicines-vaccines-benefit-free-scientific-advice>
12. Watkins J. Preventing a covid-19 pandemic. *BMJ* 2020; 368:m810 doi: 10.1136/bmj.m810 (28 February)
13. Produktresumé Foipan
14. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, m.fl. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. marts 2020;579(7798):270–3.
15. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* [Internet]. 9. marts 2020 [henvist 15. marts 2020];0(0). Tilgængelig hos: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(20\)30262-2](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(20)30262-2)
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, m.fl. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 5. marts 2020 [henvist 9. marts 2020]; Tilgængelig hos: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420302294>
17. Zhou Y, Vedantham P, Lu K, Agudelo J, Carrion R, Nunneley JW, m.fl. Protease Inhibitors Targeting Coronavirus and Filovirus Entry. *Antiviral Res.* april 2015; 116:76–84.
18. Micromedex Solutions. Chloroquine DRUGDEX Evaluations [Internet]. [henvist 12. marts 2020]. Tilgængelig hos: <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>
19. Chinese Clinical Trial Registry. Study for the efficacy of chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48968>
20. Chinese Clinical Trial Registry. A prospective, open-label, multiple-center study for the efficacy of chloroquine phosphate in patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49145>
21. Chinese Clinical Trial Registry. Efficacy of Chloroquine and Lopinavir/Ritonavir in mild/general novel coronavirus (CoVID-19) infections: a prospective, open-label, multicenter randomized controlled clinical study. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49263>
22. Chinese Clinical Trial Registry. A randomized, double-blind, parallel, controlled comparison of phosphoric chloroquine combined with standard therapy in serious/critically ill patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22597>
23. Chinese Clinical Trial Registry. Evaluation the efficacy and safety of hydroxychloroquine sulfate in comparison with phosphate chloroquine in patients with novel coronavirus pneumonia (COVIC-19): a randomized, open-label, parallel, controlled trial <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49482>
24. Chinese Clinical Trial Registry. Evaluation the Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine Sulfate in Comparison with Phosphate Chloroquine in Mild and Common Patients with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19): a Randomized, Open-label, Parallel, Controlled Trial. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49536>
25. WHO International Clinical Trials Registry Platform. A Single-arm Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChICTR2000029935>
26. WHO International Clinical Trials Registry Platform. A Single-blind, Randomized, Controlled Clinical Trial for Chloroquine Phosphate in the treatment of Novel Coronavirus Pneumonia 2019 (COVID-19). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChICTR2000029939>
27. Chinese Clinical Trial Registry. Single arm exploration of chloroquine phosphate aerosol inhalation in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22552>
28. Chinese Clinical Trial Registry. Clinical Study of Chloroquine Phosphate in the Treatment of Severe Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49218>
29. Chinese Clinical Trial Registry. An open randomized controlled trial for Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22579>
30. Chinese Clinical Trial Registry. A randomized, double-blind, parallel, controlled trial for comparison of phosphoric chloroquine combined with standard therapy and standard therapy in mild/common patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49806>
31. Chinese Clinical Trial Registry. An open randomized controlled trial for Chloroquine phosphate and Hydroxychloroquine sulfate in the treatment of mild and common novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22643>
32. WHO International Clinical Trials Registry Platform. Efficacy and safety of chloroquine phosphate inhalation combined with standard therapy in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChICTR2000030417>

33. National Health Commission of the People's Republic of China. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml>
34. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, m.fl. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*. marts 2020;30(3):269–71.
35. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, m.fl. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 22. august 2005;2:69.
36. Barnard DL, Day CW, Bailey K, Heiner M, Montgomery R, Lauridsen L, m.fl. Evaluation of immunomodulators, interferons and known in vitro SARS-CoV inhibitors for inhibition of SARS-CoV replication in BALB/c mice. *Antivir Chem Chemother*. 2006;17(5):275–84.
37. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioScience Trends* [Internet]. 2020 [henvist 9. marts 2020]; Tilgængelig hos: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub\\_2020.01047/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01047/_article).
38. 2020年2月17日新闻发布会文字实录]. Tilgængelig hos: <http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqfkd/202002/f12a62d10c2a48c6895cedf2faea6e1f.shtml>
39. Wallace DJ. Antimalarial drugs in the treatment of rheumatic disease [Internet]. [henvist 17. marts 2020]. Tilgængelig hos: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).
40. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé Plaquenil (version opdateret 4. juni 2019).
41. Chinese Clinical Trial Registry. Therapeutic effect of hydroxychloroquine on novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48880>
42. Chinese Clinical Trial Registry. Efficacy of therapeutic effects of hydroxychloroquine in novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients (randomized open-label control clinical trial). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49317>
43. Chinese Clinical Trial Registry. A prospective, randomized, open-label, parallel controlled trial for the preventive effect of hydroxychloroquine on medical personnel after exposure to new coronavirus. <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22401>
44. Chinese Clinical Trial Registry. A randomized, double-blind, parallel, controlled trial for comparison of phosphoric chloroquine combined with standard therapy and standard therapy in mild/common patients with novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22445>
45. Chinese Clinical Trial Registry. Hydroxychloroquine treating novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a nationwide multicenter study. <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=22474>.
46. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV (HC-nCoV). <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04261517&cntry=&state=&city=&dist=>
47. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, m.fl. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis*. 9. marts 2020;
48. Chinese Clinical Trial Registry. A study on the efficacy and safety of recombinant human interferon alpha 1b spray in preventing novel coronavirus (COVID-19) infection in highly exposed medical staff. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49796>
49. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of IFN-alpha2beta in the treatment of novel coronavirus patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04293887>
50. Chinese Clinical Trial Registry. A randomized controlled trial for therapeutic efficacy of recombinant human interferon alpha 1b eye drops in the treatment of elderly with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49720>
51. Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, Feldmann F, Okumura A, Scott DP, m.fl. Interferon-α2b and ribavirin treatment improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques. *Nat Med*. oktober 2013;19(10):1313–7.
52. Omrani AS, Saad MM, Baig K, Bahloul A, Abdul-Matin M, Alaidarous AY, m.fl. Ribavirin and interferon alfa-2a for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a retrospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 1. november 2014;14(11):1090–5.
53. Martinez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* [Internet]. 9. marts 2020 [henvist 13. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://aac.asm.org/content/early/2020/03/03/AAC.00399-20>
54. Morra ME, Thanh LV, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, m.fl. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2018;28(3):e1977
55. ClinicalTrials.gov. Lopinavir/Ritonavir, Ribavirin and IFN-beta combination for nCoV Treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04276688&cntry=&state=&city=&dist=>
56. Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, m.fl. Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon-β1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis*. 15. december 2015;212(12):1904–13.
57. Morra ME, Thanh LV, Kamel MG, Ghazy AA, Altibi AMA, Dat LM, m.fl. Clinical outcomes of current medical approaches for Middle East respiratory syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Medical Virology*. 2018;28(3):e1977.
58. Clinicaltrials.gov. A prospective/retrospective, randomized controlled clinical study of antiviral therapy in the 2019-nCoV Pneumonia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04255017&cntry=&state=&city=&dist=>
59. Clinicaltrials.gov. Evaluating and comparing the safety and efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for novel coronavirus infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=NCT04261907&term=&cntry=&state=&city=&dist=>
60. Chinese Clinical Trial Registry. A Randomized, Open-Label, Multi-Centre Clinical Trial Evaluating and Comparing the Safety and Efficiency of ASC09/Ritonavir and Lopinavir/Ritonavir for Confirmed Cases of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49075>
61. Clinicaltrials.gov. A randomized, open, controlled clinical study to evaluate the efficacy of ASC09F and ritonavir for 2019-nCoV Pneumonia. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04261270&cntry=&state=&city=&dist=>
62. Chinese Clinical Trial Registry. Randomized, open-label, controlled trial for evaluating of the efficacy and safety of Baloxavir Marboxil, Favipiravir, and Lopinavir-Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) patients. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49015>.
63. Chinese Clinical Trial Registry. A randomised, open, controlled trial for darunavir/cobicistat or Lopinavir/ritonavir combined with thymosin a1 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48992>
64. WHO International Clinical Trials Registry Platform. Efficacy and safety of Lopinavir and Ritonavir in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000030187>
65. WHO International Clinical Trials Registry Platform. The early use of lopinavir/ritonavir (LPV/r) and emtricitabine (FTC)/ Tenofovir alafenamide Fumarate tablets (TAF) regimen in the treatment of the novel coronavirus pneumonia (COVID-19): a real-world study. <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2000029468>
66. Chinese Clinical Trials Registry. A randomized, open-label study to evaluate



- the efficacy and safety of Lopinavir-Ritonavir in patients with mild novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48991>.
67. Chinese Clinical Trials Registry. A randomized, controlled open-label trial to evaluate the efficacy and safety of lopinavir-ritonavir in hospitalized patients with 2019-nCoV infection. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=48684>.
  68. Chinese Clinical Trials Registry. A multicenter, randomized, open, controlled clinical study to evaluate the efficacy and safety of recombinant cytokine gene-derived protein injection in combination with standard therapy in patients with novel coronavirus infection. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49065>.
  69. Chinese Clinical Trials Registry. A multicenter, randomized, open label, controlled trial for the efficacy and safety of ASC09/ Ritonavir compound tablets and Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra) and Arbidol tablets in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49352>.
  70. Li G, Clercq ED. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nature Reviews Drug Discovery*. marts 2020;19(3):149–50.
  71. Cao B et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe covid-19. *NEJM* 2020, March 18 doi: 10.1056/NEJMoa2001282
  72. Effekt af lopinavir, ritonavir og arbidol til behandling af ny coronavirus lungebetændelse-kinesisk tidsskrift om infektionssygdomme [Internet]. [henvist 11. marts 2020]. Tilgængelig hos: <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182592.htm>
  73. Wang Z, Chen X, Lu Y, Chen F, Zhang W. Clinical characteristics and therapeutic procedure for four cases with 2019 novel coronavirus pneumonia receiving combined Chinese and Western medicine treatment. *BioScience Trends*. 2020;advpub.
  74. Kim JY. Letter to the Editor: Case of the Index Patient Who Caused Tertiary Transmission of Coronavirus Disease 2019 in Korea: the Application of Lopinavir/Ritonavir for the Treatment of COVID-19 Pneumonia Monitored by Quantitative RT-PCR. *Journal of Korean Medical Science* [Internet]. 27. december 2019 [henvist 9. marts 2020];35(7). Tilgængelig hos: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e88>
  75. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, m.fl. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* [Internet]. 3. marts 2020 [henvist 12. marts 2020]; Tilgængelig hos: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762688>.
  76. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, m.fl. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;9.
  77. Clinicaltrials.gov. Adaptive COVID-19 treatment trial. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04280705&cntry=&state=&city=&dist=>
  78. Clinicaltrials.gov. Mild/moderate 2019-nCoV remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04252664&cntry=&state=&city=&dist=>
  79. Clinicaltrials.gov. Severe 2019-nCoV remdesivir RCT. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04257656&cntry=&state=&city=&dist=>
  80. Clinicaltrials.gov. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734TM) in participants with severe coronavirus disease (COVID-19). <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04292899&cntry=&state=&city=&dist=>
  81. Clinicaltrials.gov. Study to evaluate the safety and antiviral activity of remdesivir (GS-5734TM) in participants with moderate coronavirus disease (COVID-19) compared to standard of care treatment. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04292730&cntry=&state=&city=&dist=>
  82. Warren TK, Jordan R, Lo MK, Ray AS, Mackman RL, Soloveva V, m.fl. Therapeutic efficacy of the small molecule GS-5734 against Ebola virus in rhesus monkeys. *Nature*. 17. marts 2016;531(7594):381–5.
  83. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, Thomas T, m.fl. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 13. februar 2020;
  84. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schäfer A, Won J, Brown AJ, m.fl. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* [Internet]. 10. januar 2020 [henvist 9. marts 2020];11. Tilgængelig hos: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954302/>
  85. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, m.fl. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *New England Journal of Medicine*. 5. marts 2020;382(10):929–36.
  86. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT, Tshiani Mbaya O, Proschan M, Mukadi D, m.fl. A Randomized, Controlled Trial of Ebola Virus Disease Therapeutics. *N Engl J Med*. 12 2019;381(24):2293–303.
  87. Hvilken medicin er Abidol, der kan være effektiv mod den nye coronavirus? \_ 湃客 \_Surge News-The Paper [Internet]. [henvist 11. marts 2020]. Tilgængelig hos: [https://www.thepaper.cn/newsDetail\\_forward\\_5832396](https://www.thepaper.cn/newsDetail_forward_5832396).
  88. Smartpatients.com. A Randomized Multicenter Controlled Clinical Trial of Arbidol in Patients With 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV). <https://www.smartpatients.com/trials/NCT04246242>
  89. Chinese Clinical Trial Registry. Clinical study for combination of anti-viral drugs and type I interferon and inflammation inhibitor TFF2 in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19). <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50136>
  90. Chinese Clinical Trial Registry. An Observational Study of Arbidol Hydrochloride Using for Post-exposure Prophylaxis of 2019-nCoV in High-risk Population Including Medical Staff. <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=21815>
  91. Clinicaltrials.gov. Clinical study of arbidol hydrochloride tablets in the treatment of pneumonia caused by novel coronavirus. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT04260594&cntry=&state=&city=&dist=>
  92. Chinese Clinical Trial Registry. An Observational Study of Arbidol Hydrochloride Using for Post-exposure Prophylaxis of 2019-nCoV in High-risk Population Including Medical Staff. <http://www.chictr.org.cn/hvshowproject.aspx?id=21815>
  93. Blaising J, Polyak SJ, Pêcheur E-I. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Research*. juli 2014;107:84–94.
  94. Khamitov RA, Loginova SI, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. [Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures]. *Vopr Virusol*. august 2008;53(4):9–13
  95. Xu K, Chen Y, Yuan J, Yi P, Ding C, Wu W, m.fl. Clinical Efficacy of Arbidol in Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia: A Retrospective Cohort Study [Internet]. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020 feb [henvist 11. marts 2020]. Report No.: ID 3542148. Tilgængelig hos: <https://papers.ssrn.com/abstract=3542148>
  96. Doherty Institute scientists first to grow and share 2019 novel coronavirus. <https://www.doherty.edu.au/news-events/news/coronavirus>
  97. Safety and immunity of Covid-19 aAPC Vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724?cond=SARS-CoV-2&draw=2&rank=8>
  98. Immunity and safety of Covid-19 synthetic minigen vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896?cond=SARS-CoV-2&draw=3&rank=16>
  99. Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV Vaccine (mRNA-1273) to prevent SARS-CoV-2 infection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461?term=mrna-1273&draw=2&rank=1>
  100. CureVac CEO Daniel Menichella discus-

- ses coronavirus vaccine development with US President Donald Trump and members of coronavirus task force. <https://www.curevac.com/news/curevac-ceo-daniel-menichella-ber%C3%A4t-mit-us-pr%C3%A4sident-donald-trump-und-mitgliedern-der-corona-task-force-entwicklungsm%C3%B6glichkeiten-eines-coronavirus-impfstoffes>
101. Global Times. Tianjin University develops oral vaccine to protect against COVID19. <https://www.global-times.cn/content/1180695.shtml>
102. Jerusalem Post. Israeli scientists: In a few weeks, we will have coronavirus vaccine. <https://www.jpost.com/HEALTH-SCIENCE/Israeli-scientists-In-three-weeks-we-will-have-coronavirus-vaccine-619101>
103. International Network for Strategic Initiatives in Global HIV Trials (INSIGHT). <http://insight.cabr.umn.edu/>
104. Clinicaltrials.gov. Treatment of acute severe 2019-nCoV pneumonia with immunoglobulin from cured patients. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264858?cond=SARS-CoV-2&draw=6&rank=45>
105. Clinicaltrials.gov. Anti-SARS-CoV-2 inactivated convalescent plasma in the treatment of COVID-19. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292340?cond=SARS-CoV-2&draw=6&rank=47>
106. Sundhedsstyrelsen. Feber og smerter ved virusinfektion i luftvejene – hvilken håndkøbsmedicin kan du vælge? <https://www.sst.dk/da/Nyheder/2020/Feber-og-smerter-ved-virusinfektion-i-luftvejene-hvilken-haandkoebsmedicin>
107. Lægemiddelstyrelsen. EMA: Ingen dokumentation for, at ibuprofen skulle forværre COVID19. <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/nyheder/2020/ema-ingen-dokumentation-for,-at-ibuprofen-skulle-forvaerre-covid19/>
108. European Medicines Agency. EMA gives advice on the use of non-steroidal anti-inflammatories for COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-gives-advice-use-non-steroidal-anti-inflammatories-covid-19>
109. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. 13. Marts 2020. <file:///C:/Users/mlsc/Downloads/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf>
110. Dagens Medicin. Albinus NB. Opfordring til sundhedsvæsenet: Vær kritisk i forhold til, hvordan I anvender iltbehandling. 19. marts 2020. <https://dagensmedicin.dk/opfordring-til-sundhedsvaesenet-vaer-kritisk-i-forhold-til-hvordan-i-anvender-iltbehandling/>
111. Sundhedsstyrelsen. National Klinisk Retningslinje. Iltbehandling til den akut syge voksne patient. <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2019/NKR-iltbehandling-til-den-akut-syge-voksne-patient>
112. Centers for Disease Control and Prevention. 17. Marts 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
113. HO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>