

Zagreb, 24. travnja 2020.

**Smjernice Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu
i Hrvatskoga društva za infektivne bolesti HLZ-a za antivirusno i imunomodulatorno
liječenje oboljelih od COVID-19
(verzija 2)**

Smjernice sastavili (abecednim redom):

Andrea Balenović Krpan, Josip Begovac, Rok Čivljak, Davorka Dušek, Mirna Kosanović, Davorka Lukas, Alemka Markotić, Miroslav Mayer, Ivan Puljiz, Srđan Roglić, Marija Santini, Goran Tešović, Adriana Vince, Dalibor Vukelić, Sanja Zember

COVID-19 je bolest uzrokovana novim koronavirusom (SARS-CoV-2). Iako su u tijeku brojna klinička istraživanja kojima se ispituju različite mogućnosti liječenja, uključujući i antivirusno i imunomodulatorno liječenje, trenutno nema dovoljno dokaza utemeljenih na randomiziranim kontroliranim kliničkim studijama o učinkovitoj i sigurnoj terapiji bolesti COVID-19. Stoga se liječenje temelji na simptomatskim i suportivnim mjerama te mjerama intenzivnog liječenja za teže oboljele.

Ove smjernice sadrže upute na koji način bi se antivirusno i imunomodulatorno liječenje bolesti COVID-19 moglo standardizirati u Hrvatskoj. One nisu zamjena individualnoj procjeni kliničara koji skrbe o bolesnicima i uzimaju u obzir sva klinička obilježja bolesnika. Upute će se po potrebi mijenjati i nadopunjavati kako budu bile dostupne nove informacije. Umjesto tzv. *off-label* primjene nekog antivirusnog ili imunomodulatornog lijeka, prednost se daje terapijskoj i/ili profilaktičkoj primjeni lijeka u sklopu kliničkog istraživanja ukoliko ono postoji.

1. Tko je sudjelovao u izradi smjernica

U izradi ovih Smjernica sudjelovali su kliničari (infektolozi) s dugogodišnjim iskustvom u liječenju infektivnih bolesti koje je predložila Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu i Hrvatsko društvo za infektivne bolesti HLZ-a, magistra farmacije (voditeljica ljekarne i član Povjerenstva za lijekove) Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu te internist/klinički imunolog s iskustvom u primjeni imunoterapije.

2. Kome su smjernice namijenjene

Smjernice su namijenjene kliničarima, u prvom redu infektolozima, koji sudjeluju u liječenju bolesnika s bolešću COVID-19. Smjernica su dužni pridržavati se svi kliničari koji sudjeluju u liječenju bolesnika s COVID-19 u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu, ali i kliničari drugih zdravstvenih ustanova u Hrvatskoj u kojima se ovi bolesnici liječe uz suglasnost lokalnog Povjerenstva za lijekove.

3. Koji su čimbenici rizika za razvoj težeg oblika COVID-19

Čimbenicima rizika za razvoj težeg oblika COVID-19, a time i kandidatima za antivirusno i imunomodulatorno liječenje, smatraju se:

- životna dob > 60 godina,
- komorbiditeti (kardiovaskularna bolest, arterijska hipertenzija, dijabetes, kronična plućna bolest, kronična bubrežna bolest, maligna bolest),
- prirođena ili stečena imunodeficijencija.

Čimbenici rizika prisutni kod prijema koji povećavaju rizik težeg oblika i smrtnog ishoda smatraju se:

- SaO₂ < 93% na sobnom zraku (< 90% u slučaju kroničnih stanja koja prati hipoksemija),
- viši SOFA score,
- d-dimeri > 1 µg/mL.

4. Kako su definirani stupnjevi težine bolesti COVID-19

Za potrebe kliničke primjene ovih smjernica, a na osnovi dostupne literature, u svakog bolesnika s COVID-19 potrebno je odrediti stupanj težine bolesti prema Tablici 1 i/ili Tablici 2.

TABLICA 1. Procjena težine bolesti (modificirano prema ref. 1)	
KLINIČKI OBLIK BOLESTI	DEFINICIJA
Asimptomatska infekcija	Osoba bez kliničkih simptoma i znakova bolesti kod koje je infekcija SARS-CoV-2 virusom laboratorijski potvrđena pozitivnim specifičnim molekularnim testom (RT-PCR).
Blagi oblik bolesti (bez komplikacija)	Bolesnik sa simptomima nekomplicirane infekcije dišnog sustava koji može imati vrućicu, opću slabost, glavobolju, mialgije, hunjavicu, grlobolju i/ili kašalj. Starije i imunokompromitirane osobe mogu imati atipične simptome (mučnina, povraćanje, proljev). U bolesnika nisu prisutni znakovi dehidracije, sepse ili otežanog disanja (nedostatka zraka). (MEWS score: ≤ 2)
Srednje teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s težim simptomima bolesti i/ili pneumonijom, ali bez kriterija za tešku pneumoniju (bez potrebe za nadomjesnom terapijom kisikom). Dijete bez teške pneumonije koje ima kašalj ili otežano disanje uz tahipneju, bez kriterija za tešku pneumoniju. (MEWS score: ≤ 2)
Teški oblik bolesti	Odrasli bolesnik s teškom pneumonijom (vrućica ili sumnja na respiratornu infekciju) uz najmanje jedan od znakova: frekvencija disanja >30 udisaja/min, respiratorna insuficijencija ili potreba za nadomjesnom terapijom kisikom ($SpO_2 \leq 93\%$ na sobnom zraku). Dijete s teškom pneumonijom koje ima kašalj ili otežano disanje uz prisutan jedan od znakova: centralna cijanoza ili $SpO_2 \leq 90\%$, izražena dispneja, znakovi teže poremećenog općeg stanja (neadekvatni peroralni unos, kvantitativni poremećaj svijesti, konvulzije). (MEWS score: 3–4)
Kritični oblik bolesti (uključuje ARDS i/ili sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije organa)	Odrasli bolesnik (ref. 4) ili dijete (ref. 5) s kriterijima za ARDS, odnosno sepsu, septični šok, sa/bez akutne disfunkcije organa (ref. 6 ili 7) (MEWS score: ≥ 5)

TABLICA 2. Izračun težine bolesti prema <i>Modified Early Warnig Score (MEWS)</i> kriterijima:							
Bodovi	3	2	1	0	1	2	3
Respiratorna frekvencija (udisaja/minuti)		< 9		9–14	15–20	21–29	≥ 30
Srčana frekvencija (puls/minuti)		≤ 40	41–50	51–100	101–110	111–129	≥ 130
Sistolički tlak (mmHg)	< 70	71–80	81–100	101–199		≥ 200	
Tjelesna temperatura (°C)		≤ 35 °C		35,1–38,4		$\geq 38,4$ °C	
Neurološki simptomi (AVPU)				Budan	Odgovor na glas	Odgovor na bol	Bez odgovora (GCS < 9)

Legenda: svakom vitalnom parametru pridružiti samo jednu vrijednost i izračunati zbroj bodova (MEWS score). Ako je zbroj ≤ 2 klasificira se kao blagi ili srednje teški oblik bolesti; ako je zbroj 3–4 klasificira se kao teški oblik bolesti, a ako je zbroj ≥ 5 kao kritični oblik bolesti.

5. Koji su dostupni oblici i preporučene doze antivirusnog i imunomodulatornog liječenja

- A) hidroklorokin – 2x2 tablete (a 200 mg) 1. dan, potom 2x1 ili 1x2 tablete (a 200 mg) 2.-5-dan, do ukupno 5 dana,
- B) klorokin fosfat – 2x2 tablete (a 250 mg) 1. dan, potom 1x2 tablete (a 250 mg) do ukupno 5 dana,
- C) lopinavir/ritonavir – 2x2 tablete (a 200/50 mg) tijekom 10 dana,
- D) remdesivir – 1x200 mg i.v. 1. dan, potom 1x100 mg i.v. do ukupno 10 dana,
- E) tocilizumab – 8 mg/kg tjelesne težine i.v. (maksimalna doza 800 mg) jednokratno, uz ev. ponavljanje još jedne doze nakon >12 sati (prema priloženom protokolu UHID_COVID-19, v. 1, od 6. travnja 2020. godine),
- F) glukokortikoidi – nisu dokazano učinkoviti u liječenju COVID-19, pa ih treba primjenjivati samo u sklopu kliničkog ispitivanja ili ako su indicirani u slučaju neke druge indikacije, npr. pogoršanje respiratorne funkcije, a prema preporukama za liječenje ARDS-a (prema Berlinskim kriterijima). Odluka o načinu primjene glukokortikoida ovisi o stanju bolesnika i procjeni kliničar, npr. prema jednoj od shema:
 - i) metilprednizolon 1mg/kg intravenski 3 dana, potom 0.5 mg/kg i.v. 2-4 dana, ili
 - ii) metilprednizolon 250 mg i.v./3 dana, potom postupno smanjenje kroz 7 dana, ili
 - iii) deksametazon 20 mg i.v./5 dana, potom 8 mg i.v./3 dana, potom 4 mg i.v./ 2 dana.

U slučaju kliničke sumnje ili dokazane koinfekcije (influenca, bakterijska infekcija) ovom obliku liječenja dodaju se i drugi antivirusni/antibakterijski lijekovi.

Za sada nema dokaza niti indikacije za istovremenu primjenu dva i više lijekova (kombinacije) za liječenje COVID-19, osim u sklopu kliničkog ispitivanja.

6. Koji su kriteriji za antivirusno i imunomodulatorno liječenje bolesti COVID-19

- A. Asimptomatska infekcija**
 - samo simptomatsko liječenje
 - nije indicirana hospitalizacija
- B. Blagi oblik bolesti (bez komplikacija) i bez prisutnih čimbenika rizika (MEWS score: ≤ 2)**
 - samo simptomatsko liječenje
 - nije indicirana hospitalizacija (ev. kratkotrajna evaluacija kroz dnevnu bolnicu)
- C. Srednje teški oblik bolesti (MEWS score: ≤ 3)**
 - simptomatsko liječenje
 - indicirana je hospitalizacija (ev. kratkotrajna hospitalizacija kroz dnevnu bolnicu)
 - primijeniti jedan od gore navedenih antivirusnih lijekova po shemi
- D. Teški oblik bolesti (ili kritični koji zahtijeva liječenje u JIL-u) (MEWS score: ≥ 3)**
 - simptomatsko liječenje
 - indicirana je hospitalizacija, sa/bez liječenja u JIL-u
 - primijeniti jedan od gore navedenih antivirusnih lijekova po shemi
 - u slučaju zadovoljenih ključnih (i/ili odsutnosti isključenih) kriterija liječenja može se u sklopu kliničkog istraživanja primijeniti i jedan od gore opisanih oblika imunomodulatornog liječenja.

7. Kada započeti terapiju predloženu u smjernicama

Obzirom da lijekovi lopinavir/ritonavir, hidroksiklorokin/klorokin fosfat i remdesivir imaju antivirusno djelovanje, očekuje se da njihov učinak bude najveći u ranom tijeku infekcije. Stoga se preporuča započeti njihovu primjenu što ranije u tijeku bolesti, ukoliko postoji indikacija za njihovu primjenu (prema kriterijima težine bolesti i/ili rizičnih čimbenika) te u odsutnosti kontraindikacija za njihovu primjenu.

Primjenu imunomodulatornih lijekova treba odgoditi i primijeniti ih samo u težim slučajevima bolesti te kada su zadovoljeni klinički i laboratorijski kriteriji težine bolesti za njihovu primjenu (vidi poglavlje 3–6).

8. Tko i kako će propisivati terapiju predloženu u smjernicama

Prema ovim smjernicama, odluka o vrsti liječenja temelji se na procjeni kliničara koji skrbe o konkretnom bolesniku, a na osnovi procjene težine bolesti i trenutno dostupnim lijekovima u Republici Hrvatskoj.

Primjena bilo kojeg oblika antivirusnog i imunomodulatornog liječenja COVID-19 ne smije se provesti bez prethodne konzultacije i suglasnosti nadležnog infektologa.

Za liječenje blagih i srednje teških oblika bolesti, ukoliko se primjenjuju lopinavir/ritonavir ili hidroksiklorokin ili klorokin fosfat, dovoljna je preporuka jednog infektologa. Propisivanje remdesivira, tocilizumaba i drugih diferentnih lijekova donosi se konsenzualnom odlukom uz suglasnost najmanje tri kliničara od kojih bi u Klinici za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu to bila tri infektologa, od kojih najmanje jedan uži specijalist iz intenzivne medicine, a u drugim bolnicama tri kliničara od kojih najmanje jedan infektolog. U slučaju propisivanja imunomodulatorne terapije, obvezna je konzultacija najmanje jednog internista/kliničkog imunologa koji ima iskustva u primjeni tocilizumaba.

Ne preporuča se primjena antivirusnog i imunomodulatornog liječenja u ambulantno liječenih bolesnika zbog potrebe za intenzivnijim nadzorom učinkovitosti i sigurnosti ovih lijekova u liječenju bolesnika s COVID-19 što se može postići samo u hospitaliziranih bolesnika.

9. Antivirusno i imunomodulatorno liječenje djece hospitalizirane zbog COVID-19

Dosadašnji podaci pokazuju da djeca čine mali udio oboljelih od COVID-19 i da je u djece bolest blažega tijeka nego u odraslih. Posljedično su i podaci o antivirusnom liječenju COVID-19 u djece oskudni i bez mogućnosti donošenja zaključka o učinkovitosti. Stoga se preporuke za antivirusno liječenje djece oslanjaju na iskustva s odraslim bolesnicima kao i s liječenjem bolesti uzrokovanih drugim epidemijским koronavirusima (SARS-CoV i MERS-CoV). Poželjno je liječenje provoditi u sklopu kliničkog istraživanja, no u Republici Hrvatskoj za sada ni jedno ne uključuje djecu. Rizične skupine formirane su prvenstveno prema iskustvu s drugim respiratornim virusima.

Indikacije za antivirusno liječenje djece

Antivirusno liječenje djeteta u kojeg je dijagnosticiran COVID-19 preporučujemo samo u hospitaliziranih bolesnika i u slučaju teže bolesti, dakle teške pneumonije, odnosno ARDS-a. Odluku treba donijeti pojedinačno za svakoga bolesnika. U obzir treba uzeti kliničku sliku, infekcije s drugim respiratornim virusima, radiološki nalaz i nalaze laboratorijskih pretraga (porast CRP-a, izraženija limfopenija, porast LDH). Terapiju treba razmotriti i u djece hospitalizirane zbog dokazane infekcije sa SARS-CoV-2 ako imaju rizične čimbenike za težu bolest:

- a. kronična bolest srca ili pluća, teška anemija, šećerna bolest ili pretilost;
- b. imunodeficijencija (uključujući i malignu bolest).

Indikacije za primjenu remdesivira u djeteta s COVID-19 su potreba za mehaničkom ventilacijom te značajno pogoršanje usprkos druge antivirusne terapije.

Ukoliko se donese odluka o antivirusnom liječenju, treba ga započeti čim prije.

Eksperimentalna terapija

A) lopinavir/ritonavir

- dostupni pripravci: *tablete a 200 mg/50 mg* i *suspenzija a 80 mg/20 mg po ml*;
- može se davati djeci starijoj od 14 dana (za prematuruse vrijedi korigirana dob);
- primjenjuje se 2x dnevno s hranom;
- POZOR: suspenzija sadrži alkohol;
- NUSPOJAVE: mučnina, proljev, hepatotoksičnost, pankreatitis, diabetes, produljenje QT intervala, hiperlipidemija;
- prije uvođenja treba provjeriti uzima li dijete lijek s kojim je moguća interakcija (posebno ako se metaboliziraju putem citokrom P450 oksidaze);
- trajanje terapije: 10-14 dana.

Doziranje (doza se daje dvaput dnevno).

Dob/TM	mg/kg TM/doza	doza suspenzije (80/20mg/ml)	doza tbl (200/50 mg tbl)
14 dana-6 mj.	16/4 mg/kg	0,2 ml/kg	/
>6 mj.	12/3 mg/kg	0,15 ml/kg	
7 – 10 kg			0,5 tbl
10 – 15 kg			
15 – 20 kg	10/2,5 mg/kg	0,125 ml/kg	
20 – 25 kg			1 tbl
25 – 30 kg			
30 – 35 kg			
35 – 40 kg			
>40 kg	400/100 mg		2 tbl

B) klorokin fosfat

- dostupni pripravci: *tablete a 250 mg*;
- NUSPOJAVE: osip, mučnina, hiper/hipoglikemija, proljev;
- potreban je oprez u dijabetičara zbog moguće hipoglikemije;
- može utjecati na produljenje QT intervala, potreban je oprez pri istovremenom uzimanju lijekova koji produljuju QT interval;
- u bolesnika s deficitom glukoza-6-fosfat dehidrogenaze može doći do hemolize;
- uzimanje s hranom smanjuje učestalost gastrointestinalnih nuspojava;
- doziranje:
 - o djeca >10 kg: 1. dan: 10 mg/kg TM, nakon 12 h 5 mg/kg TM, 2.-5. dan: 2x5 mg/kg;
 - o djeca >40 kg: 1. dan: 1 g, nakon 12 h 500 mg, 2.-5. dan: 2x500 mg p.o.
- trajanje terapije: 5 dana.

C) hidroksiklorokin sulfat

- dostupni pripravci: *tablete a 200 mg*;
- NUSPOJAVE: kao klorokin fosfat
- doziranje:
 - o 1. dan: 2x10 mg/kg (najviše 2x600 mg) p.o., 2.-5. dan: 3x3 mg/kg (najviše 3x200 mg);
 - o odrasli - 1. dan: 2x400 mg, 2.-5. dan: 2x200 mg p.o.
- trajanje terapije: 5 dana.

Kontraindikacije:

Apsolutne kontraindikacije:

- preosjetljivost na neki od sastojaka navedenih lijekova;

Relativne kontraindikacije:

- produljeni QT interval > 500 ms (oprez kod primjene).

Prije uvođenja antivirusne terapije:

1. konsenzus 3 specijalista (od kojih je barem jedan specijalist pedijatrijske infektologije);
2. informirani pristanak roditelja/staratelja (može usmeno);
3. Provjeriti interakcije lijekova na <http://www.covid19-druginteractions.org/> i www.hiv-druginteractions.org
4. učiniti EKG;
5. odrediti razinu Mg i albumina u krvi.

Za vrijeme primjene antivirusnih lijekova:

1. pratiti razinu serumskoga Mg i održavati je oko 1 mmol/L;
2. učiniti kontrolni EKG treći dan terapije;
3. bilježiti (i prijaviti) nuspojave;
4. kontrolirati KKS, BUN, hepatogram, amilaze i lipaze 3. i 7. dan liječenja.

Posebna upozorenja:

- moguće je produljenje QT intervala, rijetko je produljenje PR intervala,
- često se javljaju mučnina i povraćanje te bolovi i grčevi u mišićima,
- ukoliko se bolesnikovo stanje pogoršava, terapijska opcija je remdesivir (<https://rdvcu.gilead.com/>).

D) remdesivir

- primjena jednom dnevno;
- doziranje
 - djeca (< 40 kg): 1. dan: 5 mg/kg IV, od 2. dana: 2.5 mg/kg IV,
 - odrasli i starija djeca (≥40 kg): 1. dan: 200 mg IV, od 2. dana: 100 mg IV.
- trajanje liječenja: 10 dana;
- primjenjuje se u infuziji tijekom 30 minuta;
- potrebna je svakodnevna kontrola bubrežne funkcije i jetrenih enzima;
- NUSPOJAVE: hepatotoksičnost;
- potreban je oprez pri primjeni lijekova koji se metaboliziraju preko citokrom P450 oksidaze.

Kontraindikacije:

- multiorgansko zatajivanje,
- potreba za vazopresorom,
- ALT >5x povišen,
- klirens Cr <30 ml/min,
- dijaliza ili CVVHDF
- istovremena primjena drugih eksperimentalnih antivirusnih lijekova (npr. lopinavir/ritonavir).

Skupine lijekova koji se metaboliziraju preko citokrom P450 oksidaze: amiodaron, antikoagulant, kemoterapeutici, blokator endotelinskih receptora, imunosupresivi (ciklosporin, takrolimus, sirolimus), antikonvulzivi, rifampin, antimikotici, oralni kontraceptivi, simvastatin.

E) imunomodulatorno liječenje

Indikacije za imunomodulatorno liječenje:

Imunomodulatorno liječenje djeteta u kojeg je dijagnosticiran COVID-19 preporučujemo, kao i antivirusno, samo u hospitaliziranih bolesnika i u slučaju teže bolesti, dakle teške pneumonije, odnosno ARDS-a. Dodatni kriterij je postojanje izrazito pojačanog imunološkog odgovora (sekundarna hemofagocitna limfocitocitoza, citokinska oluja) temeljeno na laboratorijskim nalazima (povišeni CRP, feritin, IL-6). Odluku treba donijeti pojedinačno za svakoga bolesnika i također uz konsenzus 3 specijalista (od kojih je barem jedan specijalist pedijatrijske infektologije, a jedan (pedijatrijske) imunologije).

Imunomodulatorna terapija:

- tocilizumab:

- doziranje:

<30 kg: 12 mg/kg TM i.v. jednokratno,

>=30 kg: 8 mg/kg TM (najviše 800 mg) jednokratno,

- daje se tijekom jednoga sata,

- doza se modificira prema nalazima hepatograma i KKS uvidom u uputu o lijeku,

- u slučaju izostanka odgovora (kliničkog i laboratorijskog) može se primijeniti još jedna doza nakon 12 sati,

- kontraindikacija je poznata preosjetljivost na lijek ili sastojak lijeka,

- NUSPOJAVE: hepatotoksičnost, lokalne reakcije, hipertenzija, glavobolja, proljev.

10. Kada i kako će mijenjati predložene smjernice

Ove smjernice će se mijenjati i dopunjavati kada Radna grupa koja ih je priredila procijeni da su postali dostupni novi dokazi, u prvom redu rezultati kliničkih ispitivanja, koji donose nove spoznaje o učinkovitosti i sigurnosti ovih i/ili drugih oblika liječenja bolesti COVID-19.

Literatura:

1. WHO [Internet]. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. – Interim guidance, 13 March 2020. [cited 13 Apr 2020]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Subbe C, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. 2001. Validation of a modified early warning score in medical admissions. *QJM* 94(10):521–526. doi: 10.1093/qjmed/94.10.521.
4. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33. doi: 10.1001/jama.2012.5669.
5. Khemani RG, Smith LS, Zimmerman JJ, Erickson S, Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference G. Pediatric acute respiratory distress syndrome: definition, incidence, and epidemiology: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(5 Suppl 1):S23-40. doi: 10.1097/PCC.0000000000000432.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
7. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, Agus MSD, Flori HR, Inwald DP et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106. doi: 10.1097/PCC.0000000000002198.
8. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.5582/bst.2020.01020 [cited 2020 Feb 20]. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/bst/advpub/0/advpub_2020.01020/pdf/-char/en
9. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: a systematic review. *J Med Virol*. 2020. Epub ahead of print. doi: 10.1002/jmv.25707 [cited 2020 Feb 18]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25707>
10. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *BioSci Trends*. 2020; <https://doi.org/10.5582/bst.2020.01047>

11. 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 Research*. 2020 Feb 4; <https://doi.org/10.1038/s41422-020-0282-0>
12. JHMI Clinical Guidance for Available Pharmacologic Therapies for COVID-19
13. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu D, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2001282.
14. Bhimraj A, Morgan RL, Hirsch Shumaker A, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 Infection. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
15. Nicastrì E, Petrosillo N, Bartoli TA, Lepore L, Mondì A, Palmieri F, et al. National Institute for the Infectious Diseases “L. Spallanzani”, IRCCS. Recommendations for COVID-19 clinical management. *Infect Dis Rep*. 2020;12(1):8543.
16. IDSA [Internet] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [cited 2020 Apr 11]. Dostupno na: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
17. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA) [cited 2020 Apr 8] Dostupno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
18. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 202;28:1-34. doi: 10.1007/s00134-020-06022-5)