

# **İlaç Tuzağına Düşmeyin!**

## **COVID-19 Tedavisinde Endikasyon Dışı, Erken Erişim İlaç Kullanımı ve Salgınlar Esnasında Randomize Klinik Çalışmalar**

Yazar: Andre C. Kalil, MD, MPH<sup>1</sup>, 24 Mart 2020

Çeviren: Ercan Caner, Sun Savunma Net, 03 Nisan 2020



2014 yılında patlak veren Ebola salgınında yaklaşık 30,000 insan EVD (Ebola Viral Disease – Ebola Virüs Hastalığı)<sup>1</sup> hastalığından etkilenmiş ve bu virüse karşı; klorokin<sup>2</sup>, hidrosiklorokin<sup>3</sup>, favipiravir<sup>4</sup>, brincidofovir<sup>5</sup>, monoklonal antikorlar<sup>6</sup>,

<sup>1</sup> Ebola virüsün (EV) sebep olduğu Ebola virüs hastalığı (EVH) vücutta ateş ve kanamalarla seyreden kanamalı viral enfeksiyon hastalıklarındandır. EVH insanlarda şiddetli ve çoğu zaman ölümcül seyreder. Salgın sırasında ölüm oranı %90'lara ulaşabilmektedir. EVH yüksek ateş, şiddetli halsizlik, iştahsızlık, kas eklem ağrıları, baş ve boğaz ağrısı şikâyetleri ile başlar. Bunları bulantı, kusma, baş, kol ve gövdede makulopapüler döküntüler, göğüs ağrısı, nefes alma güçlüğü, yutmada zorluk takip eder. Daha sonra böbrek ve karaciğer fonksiyonları bozulur ve burundan, ağızdan, mide ve bağırsaklardan kanamalar başlar. Kanama hem vücut dışındaki yüzeylerde, hem de vücut içinde mukoza, doku ve organlarda olur. Maltepe Hastanesi.

<sup>2</sup> Sıtmanın etkin olduğu bölgelerde sıtmayı önlemek ve tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. Bazı sıtma tipleri, dirençli soylar ve karmaşık vakalar tipik olarak farklı veya ek ilaç gerektirir.

<sup>3</sup> Plaquenil adı altında satılan hidroksiklorokin, belirli sıtma türlerinin önlenmesi ve tedavisi için kullanılan bir ilaçtır. Madde özellikle klorokine cevap veren sıtma için

antisens RNA (Ribo Nükleik Asit)<sup>7</sup> ve konvelesan plazma<sup>8</sup> gibi sayısız tedavi yöntemleri denenmiştir. Etkilenen hastalara bu kadar fazla sayıda tedavi müdahalelerin nedeni, hangisinin Ebola virüsüne karşı etkili olduğunu belirlemektir. Fakat en sonunda, bu tedavi yöntemlerinin hiç birisinin Ebola virüsüne karşı etkili ve güvenli olmadığı ortaya çıkmıştır.

Peki, neden bugüne kadar yeni tedavi yöntemleri geliştirilmemiştir? Bunun nedenlerinden bir tanesi; yapılan bütün çalışmaların neredeyse tamamının, etkinlik ve güvenlikle ilgili kesin sonuçlara götürmeyen, eşzamanlı kontrollerin olmadığı tek gruplu girişimler olmasıdır. EVD hastalarından randomize bir klinik araştırmaya<sup>i</sup> katılmalarını isteme konusunda çok fazla direnç ve tartışmaya rağmen, National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri), salgın esnasında ilk ve tek randomize klinik araştırmasını gerçekleştirmiştir.

Denemenin tasarlanma çalışmaları birkaç ay sürmüş, fakat uygulanmış ve salgın esnasında başarıyla başlatılmıştır; bununla birlikte randomize klinik araştırmanın tamamlanması için çok geç kalınmıştır<sup>ii</sup>. Salgın esnasında yeni tedavilerin bulunmama trajedisi bir kez daha tekrarlanamaz.

---

*kullanılır. Diğer kullanımlar arasında romatoid artrit, lupus ve porfiri kutanea tarda tedavisi bulunur. Ağız yoluyla alınır.*

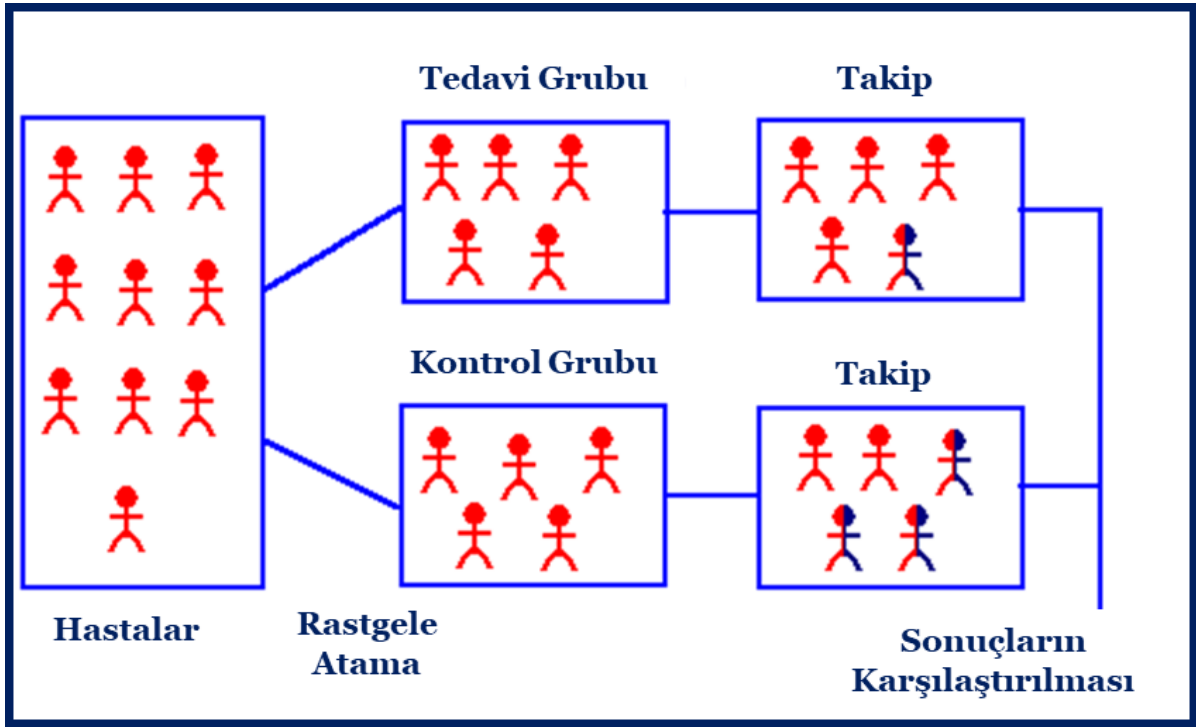
<sup>4</sup> T-705, Avigan veya favilavir olarak da bilinen Favipiravir, Japonya menşeli şirket Toyama Chemical tarafından RNA virüslerine karşı geliştirilmiş bir antiviral ilaçtır. Vikipedi.

<sup>5</sup> Sitomegalovirüs, adenovirüs, çiçek hastalığı ve ebolavirüs enfeksiyonlarının tedavisi için Chimerix, Durham, NC tarafından geliştirilen deneysel bir antiviral ilaçtır. Vikipedi.

<sup>6</sup> Hastalıklara yol açan bakteri, virüs ve diğer enfektif ajanlar gibi vücuda yabancı olan maddeler, antijen olarak bilinirler ve vücudun bağışıklık sistemi tarafından “istilacılar” olarak tanımlanırlar. Bu enfektif ajanlara karşı vücudun doğal savunma ajanlarıysa, antijenleri bulan ve yok eden bir protein çeşidi olan antikorlardır. Monoklonal antikorlar; immünglobulin yapısında, iki ağır iki hafif zincirin disülfid bağları ile bir arada tutulduğu, antijene bağlanma bölgeleri olan glikoproteinlerdir. Tanı, tedavi ve saflandırma amacıyla kullanılırlar. Uzman Eczacı Ebru Cumbul.

<sup>7</sup> Antisens RNA (asRNA), bir hücrede mRNA dizgisini tamamlayan tek sarmallı RNA. Antisens RNA çeviri mekanizmalarını fiziksel olarak engelleyerek tamamlayıcı bir mRNA'nın translasyonunu engellemek için bir hücreye sokulabilir. Antisens RNA'nın etkileri, RNA girişiminin (RNAi) etkileriyle ilişkilidir. Vikipedi

<sup>8</sup> Hastalığı geçirmiş ve iyileşmiş kişilerden alınan kanın çeşitli işlemlerden geçirildikten sonra aktif olarak hastalığı geçirmekte olan kişiye verilmesi işlemi. Ekşi Sözlük



Dünya şimdi SARS-CoV-2 (SARS – Severe Acute Respiratory Syndrome - Ağır Akut Solunum Yetersizliği Sendromu) virüsünün neden olduğu; destekleyici tedavi dışında kanıtlanmış hiçbir spesifik tedavi yöntemi olmayan COVID-19<sup>9</sup> hastalığı ile karşı karşıyadır. Çin’de ve şimdi İtalya, Fransa ve İspanya’da çok fazla sayıda hastaya vitro antiviral veya antienflamatuar özelliklerine bağlı olarak; klorokin, hidrosiklorokin, azitromisin<sup>10</sup>, Lopinavir-ritonavir<sup>11</sup>, favipiravir, remdesivir<sup>12</sup>, ribavirin<sup>13</sup>, interferon<sup>14</sup>,

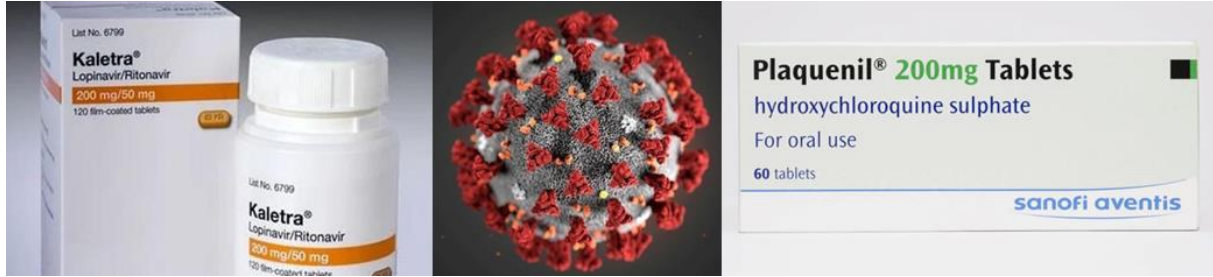
<sup>9</sup> SARS-CoV-2 virüsünün neden olduğu hastalıktır. Şekil olarak SARS-CoV-2 virüsü, dikenli bir topa benzemektedir. Bu dikenler, hücrelerimizin yüzeyinde bulunan ACE2 adlı bir proteine yapışır ve tutunurlar. Enfeksiyonun meydana gelmesinde bu ilk adımdır. SARS-CoV-2’nin dikenlerinin keskin kenarları, virüsün ACE2 proteinlerine, SARS-Klasik virüsünden çok daha kuvvetli tutunmasını sağlamaktadır ve Columbia Üniversitesinden Angela Rasmussen’e göre bu özellik, virüsün insandan insana bulaşmasında gerçekten çok önemli bir özelliktir.

<sup>10</sup> Azitromisin, çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir antibiyotiktir. Orta kulak enfeksiyonları, streptokok faranjit, pnömoni, yolcu ishali ve bazı diğer bağırsak enfeksiyonlarında kullanılır. Vikipedi

<sup>11</sup> Lopinavir, proteaz inhibitör sınıfının bir antiretroviralidir. HIV enfeksiyonlarına karşı, başka bir proteaz inhibitörü ritonavir ile sabit doz kombinasyonu olarak kullanılır. 1995 yılında patentlenmiş ve 2000 yılında tıbbi kullanım için onaylanmıştır. Wikipedia.

<sup>12</sup> Remdesivir (geliştirme kodu GS-5734), nükleotid analogları sınıfına ait yeni bir antiviral ilaçtır. Gilead Sciences tarafından Ebola virüsü hastalığı ile Marburg virüsü enfeksiyon tedavisi için geliştirilmiş ilacın,[1] daha sonra aralarında respiratuvar sinsitiyal virüsü, Junin virüsü, Lassa ateşi virüsü, Nipah virüsü, Hendra virüsü ve koronavirüslerin de

kovalent plazma, steroidler<sup>15</sup> ve anti-IL-6<sup>16</sup> inhibitörleri gibi endikasyon dışı ve insani amaçlarla erken erişim safhasındaki ilaçlar uygulanmaktadır. Bu tedavilerin çoğunluğu, Çin’de ve geçenlerde Birleşik Devletlerde<sup>iii</sup> başlatılan birkaç randomize klinik denemeler dışında hastalara kontrolsüz olarak uygulanmaktadır.



Laboratuvar ortamında birçok ilaç farklı korona virüslere karşı etkili olmasına rağmen, SARS-CoV-2 dâhil, bugüne kadar bir ilacın insanlarda görülen korona virüse karşı etkili ve güvenli olduğunu kanıtlayan bir klinik kanıt bulunmamaktadır. Laboratuvar ortamında diğer enfeksiyon hastalıkları için ümit veren sayısız ilaç, yapılan klinik çalışmalarda başarısız olmuştur. Eğer laboratuvar ortamında elde edilen sonuçlar otomatik olarak klinik ortamda da elde edilebilseydi, günümüzde bütün enfeksiyon hastalıkları için daha fazla anti mikrobik ilaçlar bulunması gerekirdi.

Yine de elimizde; eski ve yeni ilaçların laboratuvar ortamında, SARS-CoV-2 virüsüne karşı hastalara uygulandığına, ancak kontrol grup karşılaştırması olmayan yayınlanmış vaka raporları bulunmaktadır. Etkinliği kanıtlanmamış bir ilacın “son çare” olarak insanlara verilmesi; yanlış bir şekilde sağlayacağı faydanın vereceği zarardan daha fazla olacağı yanlışlığına düşmektir. Gelgelelim, örneğin COVID-19 gibi

---

(MERS ve SARS virüsleri dâhil) yer aldığı diğer tek sarmallı RNA virüslerine karşı antivirütik aktivite gösterebildikleri bulunmuştur. *Vikipedi.*

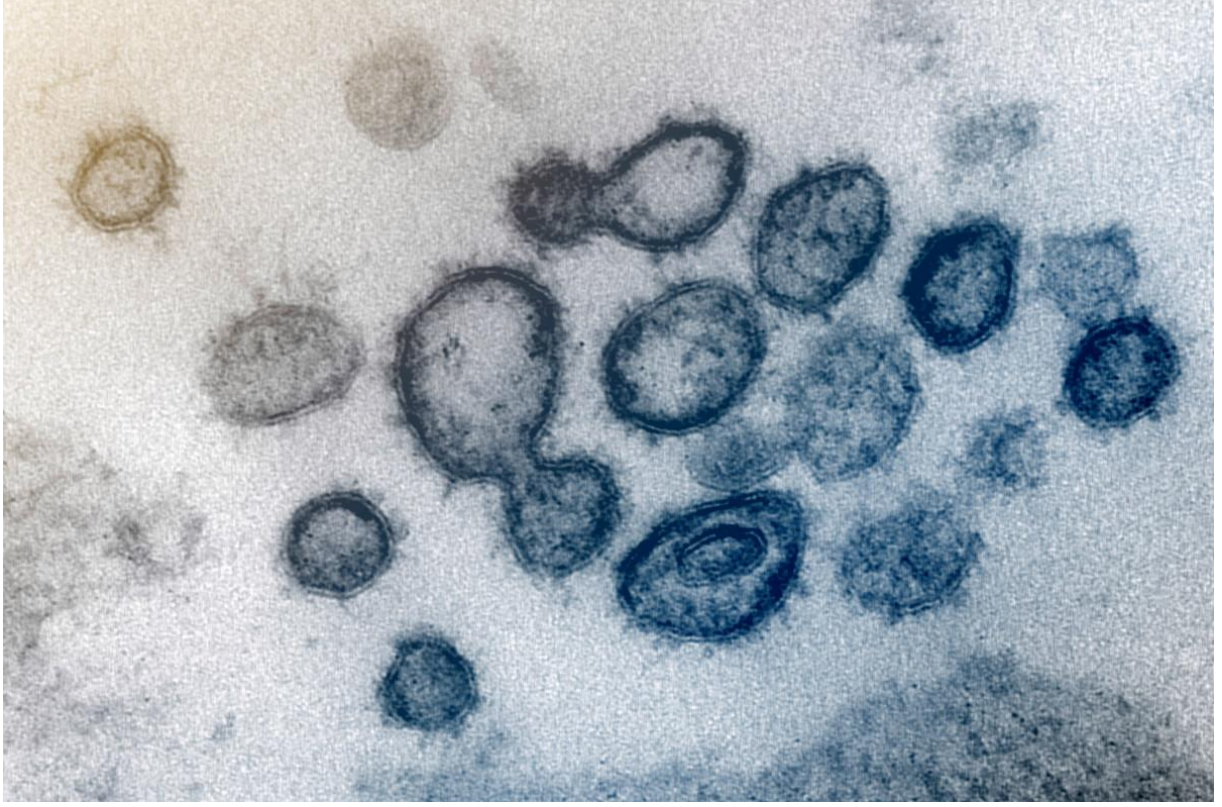
<sup>13</sup> Ribavirin bir antiviral ilaçtır. Bazı DNA ve RNA virüsüne karşı etkilidir. Viral genetik materyalin kopyalaması sürecine müdahale eder. Sentetik bir nükleozid analogudur. Kimyasal formülü  $C_8H_{12}N_4O_5$ 'dir. RNA polimeraz faaliyetini inhibe eder. *Vikipedi*

<sup>14</sup> İnterferon (İFN), vücut hücrelerinin çoğunluğunca sentezlenen ve bakterilere, parazitlere, virüslere ve urlara karşı etki gösteren bir proteindir. Sitokin olarak bilinen, glikoproteinlerin en büyük sınıfı altında incelenirler. *Vikipedi*

<sup>15</sup> Steroid, doğal olarak bulunan ve yapıları kolesterole benzeyen bir grup maddenin ortak ismidir ancak steroid ilaç denince genellikle inflamasyonu önleyen kortizollü ilaçlar kastedilir. Endokrin hastalıkların teşhis edilmesinde, enflamasyona karşı, savunma sisteminin istenmeyen yan etkilerinden biri olan alerjik reaksiyonların tedavisinde kullanılırlar. *Türk Cerrahı*

<sup>16</sup> İnterlökin 6, hem pro-enflamatuar bir sitokin hem de bir anti-enflamatuar miyokin olarak işlev gören bir interlöindir. İnsanlarda, IL6 geni tarafından kodlanır. *Wikipedia.*

yeni bir hastalıktan ağır bir şekilde etkilenen hastalara bilinmeyen klinik etkileri olan bir ilaç uygulandığında, sonuçlar eşzamanlı olarak bir kontrol grubu ile karşılaştırılmadığı sürece, hastaların yarar veya zarar gördüğünü belirleme imkânı bulunmamaktadır. Endikasyon dışı veya erken ilaç kullanımında yaygın yorum, hasta hayatını kaybettiğinde hastalıktan öldüğünü, fakat hasta yaşarsa verilen ilaç nedeniyle hayatının kurtulduğunu söylemektir. Bu kesinlikle doğru değildir.



*Elektron mikroskopta, Birleşik Devletler’de bir hastadan alınan, COVID-19 hastalığına neden olan, 2019 yeni korona virüsü olarak da adlandırılan SARS-CoV-2 virüsünün görünümü. Dış çeperdeki taç şeklinde virüse adını veren dikenlere dikkat ediniz. Kaynak: NIAID-RML*

Pratik bir örnek olarak, klorokin/hidrosiklorokin, azitromisin ve lopinavir-ritonavir içeren ilaçların, uzun Qt sendromu, “torsades de pointes” (ventriküler aritmi)<sup>17</sup>, karaciğer iltihabı, akut pankreatit, nötropeni ve anafilaksi gibi birçok yan etkileri bulunmaktadır. COVID-19 hastalığı nedeniyle hayatını kaybeden hastaların çoğunun yaşlı ve ilave kalp ve damar hastalıkları olduğu ve virüsten etkilenen hastalarda genellikle kardiyak aritmi<sup>ivv</sup> olduğu göz önüne alındığında; klorokin/hidrosiklorokin, azitromisin ve lopinavir-ritonavir içeren ilaçlar, bu hastaların kalp nedeniyle ölüm riskini yükseltmiş olabilir.

<sup>17</sup> Torsades de pointes, Fransızcada "kıvrılan noktalar" anlamına gelir. Elektrokardiyogramda QT süresi uzaması ile görülen bir kalp ritim bozukluğudur. Geniş multifokal QRS kompleksleri vardır, kalp hızı dakikada 120'nin üstündedir.

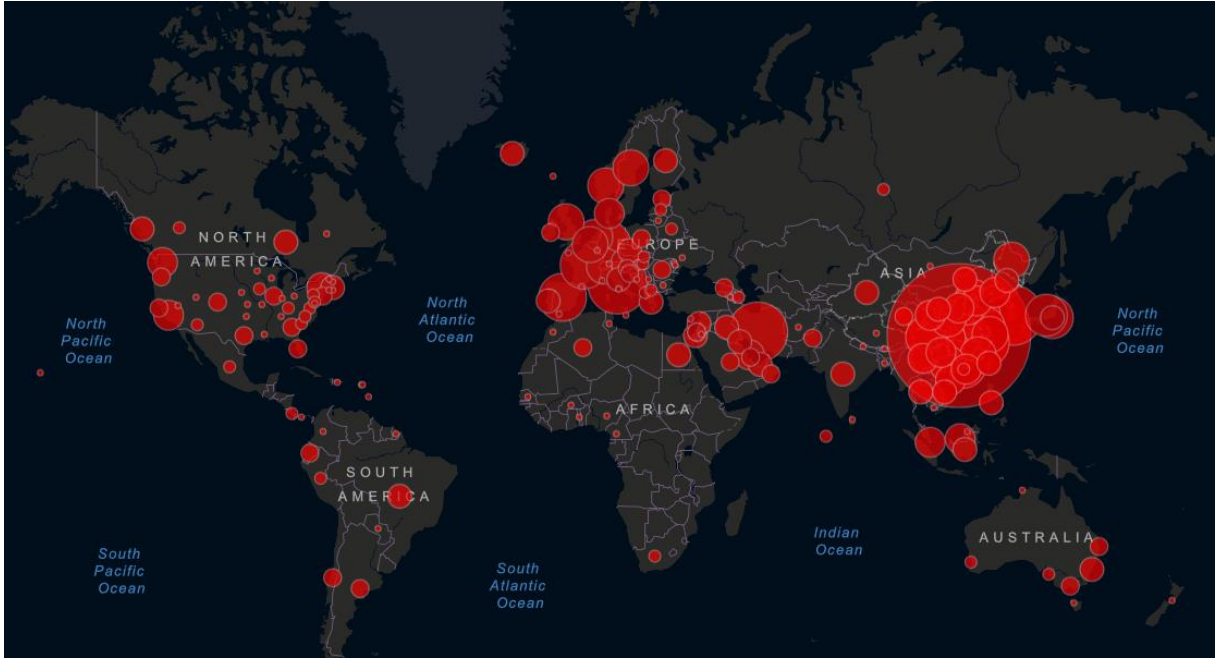
Ayrıca, hepatit ve nötropeni, COVID-19 hastalığının klinik belirtileridir ve hem hepatit hem de kemik iliği işlev bozukluğu, Endikasyon dışı bu ilaçların kullanımı ile daha da kötüleşebilir ve bu nedenle de kontrol grubu yokluğunda ilaçtan kaynaklanan yan etkileri hastalık belirtilerinden ayırt etmek imkânsız hale gelir.



Örneğin remdesivir gibi klinik kullanımı geçmişte onaylanmamış bir ilacın erken erişim kullanımı, maruz kalan hasta sayısının çok az olmasından kaynaklanan nedenlerle geçmişte tespit edilemeyen çok ciddi yan etkilere neden olabilir. Anti enflamatuar tedaviye gelince, damar içi steroidlerin kullanımı, MERS-CoV<sup>vi</sup> ve SARS-CoV<sup>vii</sup> virüslerinden etkilenen hastaların kan ve akciğerlerinde korona virüs oluşumunu geciktirmekle ilişkilendirilmiştir ve steroidler grip<sup>viii</sup> olan hastalarda ölüm riskini ve ikincil enfeksiyonlarını önemli ölçüde yükseltmekle ilişkilendirilmiştir.

Bunun da ötesinde, çok düşük steroid dozlarının dahi septime hastalarına zarar verdiği gösterilmiştir ve IL-6 inhibitörleri, steroidlerden çok daha derin zararlar vererek kan zehirlenmesi, bakteriyel pnömoni, gastrointestinal perforasyon<sup>ix</sup> ve hepatotoksisite<sup>x</sup> riskini artırır. Potansiyel zararları yönünde önemli kanıtlar olmasına rağmen steroidler ve IL-6 inhibitörleri birkaç ülkede COVID-19 hastalarına verilmektedir. Bütün bu nedenlerden ötürü; diğer hastalıklarda başarıyla kullanılan tedaviler için dahi bu ilaçların eş zamanlı kontrol grupları kullanılarak değerlendirilmesi çok önemlidir.

Bir kontrol grubu plasebo<sup>18</sup> verilen ve verilmeyenleri kapsayan standart bir tedavi grubu olarak belirlenebilir. Salgınlarda dikkate alınması gereken bir husus, örneğin 2014 Ebola salgınında (ve günümüzdeki COVID-19 salgınında) olduğu gibi hastalara plasebo verilmesinin etik bir yaklaşım olup olmadığıdır. Eğer hastalık %100 ölümcül değilse ve deneysel ilacın bir hastaya faydalı veya zararlı olduğu bilinmiyor ise (örneğin gerçek bir denge durumunda) randomize bir klinik çalışması yapmak etikdir. Kontrol grubu olmadan deneysel bir ilacın zararlarını hassas bir şekilde belirlemek mümkün değildir. Gerçekte plasebo verilen grup deneye tabi tutulan gruptan her zaman daha güvende (yan etkiler açısından) olacaktır, bunun nedeni de plasebo verilen hasta grubunun da belirlenen standart tedaviyi alacak olmasıdır. Aksine, randomize klinik çalışması ile karşılaştırıldığında, eski veya yeni ilaçların (örneğin endikasyon dışı ilaç kullanımı ve insani maksatlı erken erişim ilaç kullanımı, tek gruplu kalabalık, dava-tarihsel kontrolleri, kontrolsüz klinik denemeler) belki de çok daha az güvenli olacak ve hatta yeni bir tedavi yönteminin bulunmasını sağlamayacaktır.



Verilebilecek zararın büyüklüğünü tespit etme olasılığı dahi olmadan hastalara verilecek zarara ilave olarak; salgın esnasında endikasyon dışı ilaç ve insani maksatlı erken erişim ilaçların kullanımı ile yürütülen kontrolsüz çalışmalar, test edilen ilacın etkileri hakkında elde edilecek bilgileri engelleyerek, hastalar ve klinik çalışmalarda

<sup>18</sup> Plasebo etkisi, farmakolojik olarak etkisiz bir ilacın telkine dayalı bir etki ortaya çıkarma halidir. Latince kökenli bir kelime olup hoşnut etmek anlamına gelir. İlaç, vücuda ağız, burun veya enjeksiyon yolu ile verilebilir. Aslında plasebonun fiziksel anlamda tedaviye yönelik bir gücü yoktur. Sahip olduğu tedavi gücünü tamamen hastanın verilen ilacın işe yarayacak ilaç olduğunu düşünmesinden alır. Plasebo, tıbbın bilimsel olarak açıklayamadığı bir şekilde insanların istemeleri halinde kendi kendilerini iyileştirme gücüne yöneliktir. Vikipedi.

uzman hekimlerin, randomize klinik çalışmalarına katılma yönündeki cesaretlerini de kırabilir. Bugüne kadar 300,000'den fazla insana COVID-19 tanısı koyulmuştur, bununla birlikte randomize klinik çalışmalara katılmaları yönünde teklif yapılan hasta sayısı sadece birkaç yüzdür. Bu arada, çok daha fazla sayıda hastaya kontrol dışı ilaç kullanımı önerilmiştir.

Yeni tedavi yöntemleri bulmak bir zorunluluktur, aksi takdirde gelecekte karşılaşılabilecek korona virüs salgınlarında elimizde kanıtlanmış hiçbir tedavi yöntemi olmayacaktır. Randomize bir klinik çalışmasına katılarak hem hastalar hem de klinik çalışmalarda uzman hekimler, yeni bir tedavi yöntemi geliştirmenin benzersiz fırsatına direkt bir katkı sağlamış olacak ve aynı zamanda; güvenliğin belirlenemeyeceği kontrolsüz ilaç kullanımı ile karşılaştırıldığında, çok daha güvenli olan klinik çalışmaların icra sürecini izleme fırsatına da sahip olacaklardır. İdeal olarak, bir salgın esnasında öncelik verilmesi gereken randomize klinik çalışma tipleri; çalışma süresince anlamlı klinik sonuçlarla yeteri kadar desteklerken, çoklu deneysel tedavileri de hızlı bir şekilde kabul veya reddeden uyarlanabilir tasarımda olanlardır.



Yaşanan COVID-19 salgınıyla ilgili olarak, NIM tarafından desteklenen uyarlanabilir bir çalışma da dâhil dünyanın her yerinde randomize klinik çalışmalar başlatılmıştır. Sadece birkaç haftalık bir süreçte, kavramdan uygulamaya geçişte bugüne kadar görülmeyen hız çok dikkat çekicidir ve bir salgının tam ortasında dahi klinik çalışmaların derhal başlatılabileceğini kanıtlamaktadır. Destekleyici tedavinin hızlı ve eşzamanlı kombinasyonu ve randomize klinik çalışmalar, COVID-19 hastalığı ve gelecekte meydana gelebilecek salgınlara etkili ve güvenli bir tedavi bulmanın tek yoludur.

**Yazar İrtibat Bilgileri:** Andre C. Kalil, MD, MPH, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, 95400 Nebraska Medical Center, Omaha, NE 68135 ([akalil@unmc.edu](mailto:akalil@unmc.edu)).

**Çevirenin Notları:** Yazı aslına sadık kalınarak çevrilmiştir, orijinal metne aşağıdaki link üzerinden erişebilirsiniz.

[https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763802?utm\\_source=twitter&utm\\_campaign=content-shareicons&utm\\_content=article\\_engagement&utm\\_medium=social&utm\\_term=032420#.XnpqPgrvBuQ.twitter](https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2763802?utm_source=twitter&utm_campaign=content-shareicons&utm_content=article_engagement&utm_medium=social&utm_term=032420#.XnpqPgrvBuQ.twitter)

Sayın Andre C. Kalil tarafından kaleme alınan bu bilimsel makaleden sonra, Sun Savunma Net sitesinde yayımlanan **“Yunanistan Neden Beş Ton Klorokin Aldı?”**, **“Dayanışma Projesi”** ve **“Fransız Araştırmacıdan Başarılı COVID-19 İlaç Denemesi”** başlıklı yazıları da okumanızı öneririm.

Özellikle “Dayanışma Projesi” başlıklı yazıda; Dünya Sağlık Örgütü tarafından dünyanın her yerindeki doktorlara kullanılması tavsiye edilen ilaçlar arasında remdesivir, klorokin ve hidrosiklorokin, ritonavir/lopinavir ve ritonavir/lopinavir + interferon beta ilaç/ilaç bileşenlerinin olduğuna dikkatinizi çekmek isterim.

Dünya Sağlık Örgütü; COVID-19 hastalarının yaklaşık %15’nin hastalığı ağır şekilde geçirdiği, hastanelerin yükünün inanılmaz ölçüde arttığı ve ümitsizce tedavi çare veya çarelerine ihtiyaç duyulan bu ortamda, bugüne kadar görülmeyen bir proje başlatmıştır. Dayanışma Projesi kapsamında; araştırmacı ve halk sağlığı kurumlarının yıllar sürebilecek yeni tedavi yöntemleri geliştirmesini beklemek ve her şeye sıfırdan başlamak yerine, COVID-19’un tedavisinde, bugüne kadar başka hastalıkların tedavilerinde başarılı sonuçlar veren ve insanlarda güvenle kullanılan ilaçlar denenecektir.

*Evde kalmak ve alınabilecek bütün kişisel tedbirleri uygulayarak virüse yakalanmamak birinci önceliğiniz olmalıdır. Olur da virüse yakalanırsanız, hastanede size ne tür ilaçlar verileceğine kendiniz karar veriniz.*

<sup>i</sup> Burton TM. Disputes emerge on African Ebola drug trials. Wall Street Journal. Published May 13, 2015. Accessed March 21, 2020. <https://www.wsj.com/articles/disputes-emerge-on-african-ebola-drug-trials-1431471041>

<sup>ii</sup> Davey RT Jr, Dodd L, Proschan MA, et al; PREVAIL II Writing Group; Multi-National PREVAIL II Study Team. A randomized, controlled trial of ZMapp for Ebola virus infection. N Engl J Med. 2016;375(15):1448-1456. doi:10.1056/NEJMoa1604330

<sup>iii</sup> Adaptive COVID-19 Treatment Trial. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04280705. Posted February 21, 2020. Accessed March 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280705?term=remdesivir&cond=covid-19&draw=2&rank=5>

---

<sup>iv</sup> Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. Epidemiologic features and clinical course of patients infected With SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA. Published online March 3, 2020. doi:10.1001/jama.2020.3204

<sup>v</sup> Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648

<sup>vi</sup> Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al; Saudi Critical Care Trial Group. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767. doi:10.1164/rccm.201706-1172OC

<sup>vii</sup> Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304-309. doi:10.1016/j.jcv.2004.07.006

<sup>viii</sup> Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. Lancet. 2020;395(10223):473-475. doi:10.1016/S0140-6736(20)30317-2

<sup>ix</sup> Kalil AC, Sun J. Low-dose steroids for septic shock and severe sepsis: the use of Bayesian statistics to resolve clinical trial controversies. Intensive Care Med. 2011;37(3):420-429. doi:10.1007/s00134-010-2121-0

<sup>x</sup> Actemra (tocilizumab). Prescribing information. Genentech; 2019. Accessed March 22, 2020. [https://www.actemrahcp.com/?\\_ga=2.137041460.509331555.1584929819-505112783.1584929819](https://www.actemrahcp.com/?_ga=2.137041460.509331555.1584929819-505112783.1584929819)