

Agata Wawrzyniak, Karolina Kuczborska, Agnieszka Lipińska-Opaska,  
Agata Będzichowska, Bolesław Kalicki

Otrzymano: 23.01.2020

Zaakceptowano: 24.01.2020

Opublikowano: 07.02.2020

## Koronawirus 2019-nCoV – transmisja zakażenia, objawy i leczenie

### The 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) – transmission, symptoms and treatment

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Agata Wawrzyniak, Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: awawrzyniak@wim.mil.pl

#### Streszczenie

Przez lata koronawirusy traktowane były jako łagodne patogeny, wywołujące nieznacznie nasilone objawy ze strony dróg oddechowych, ustępujące w ciągu kilku dni. Dopiero pojawienie się nowych, wysoce zakaźnych gatunków spowodowało wzrost zainteresowania tymi patogenami. W listopadzie 2002 roku w jednej z chińskich prowincji wybuchła epidemia wywołana przez nieznaną wcześniej, wysoce zakaźny gatunek koronawirusa – SARS. Dziesięć lat od epidemii SARS ogłoszono przypadki nowej choroby układu oddechowego, wywołanej przez koronawirusa MERS. Zarówno SARS, jak i MERS są wirusami zoonotycznymi, mogącymi wywoływać zakażenia zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Ich naturalnym rezerwuarem są nietoperze. Aby wirusy te mogły być patogenne dla ludzi, musi dwukrotnie dojść do tak zwanego przełamania gatunkowego – najpierw pomiędzy nietoperzami a innymi ssakami (żywicielami pośrednimi), następnie zaś między tymi ssakami a człowiekiem. Do transmisji zakażenia wirusami SARS i MERS między ludźmi dochodzi w wyniku bliskiego kontaktu (droga kropelkowa, kontakt bezpośredni). Istotnymi cechami gatunkowymi koronawirusów, związanymi z ich patogennością, są wysoka odporność na warunki środowiskowe oraz zdolność przetrwania w postaci aerozolu. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki nowego koronawirusa, który pojawił się w populacji ludzi w grudniu 2019 roku – 2019-nCoV. Omówiono przebieg transmisji zakażenia i wybuchu epidemii, objawy i odpowiedź immunologiczną na zakażenie, możliwości leczenia oraz rokowanie.

**Słowa kluczowe:** epidemia, pandemia, koronawirusy, zoonozy, ostra niewydolność oddechowa

#### Abstract

For years, coronaviruses have been regarded as benign pathogens responsible for mild respiratory symptoms resolving spontaneously within a few days. However, the emergence of new, highly infectious species increased interest in these pathogens. In November 2002, an epidemic caused by a previously unknown, highly infectious coronavirus species (SARS) broke out in one of the Chinese provinces. Ten years later, cases of a new respiratory disease caused by MERS coronavirus were reported. Both SARS and MERS are classified as zoonotic viruses, which may cause infections in humans and animals. Bats are their natural reservoir hosts. These viruses had to cross the species border twice, i.e. first transmission from bats to other mammals (intermediate hosts), followed by transmission from these mammals to humans, to become pathogenic to humans. Human-to-human transmission of SARS and MERS occurs through close contact (droplets, direct contact). High resistance to environmental factors and the ability to survive in an aerosol are important species-specific pathogenicity-related features of coronaviruses. The aim of this paper was to present the characteristics of the new coronavirus known as 2019-nCoV, which emerged in the human population in 2019. We discussed the course of transmission and epidemic outbreak, the symptoms and immune response to infection as well as treatment options and prognosis.

**Keywords:** epidemic, pandemic, coronavirus, zoonosis, acute respiratory failure

## WSTĘP

**K**oronawirusy to jedne z największych wirusów RNA pod względem rozmiaru wirionu i długości genomu. Nazwa „koronawirus” pochodzi od łacińskiego słowa *corona* i nawiązuje do budowy otoczki tych cząsteczek, która pod mikroskopem elektronowym widziana jest jako otoczona przez pierścień małych struktur.

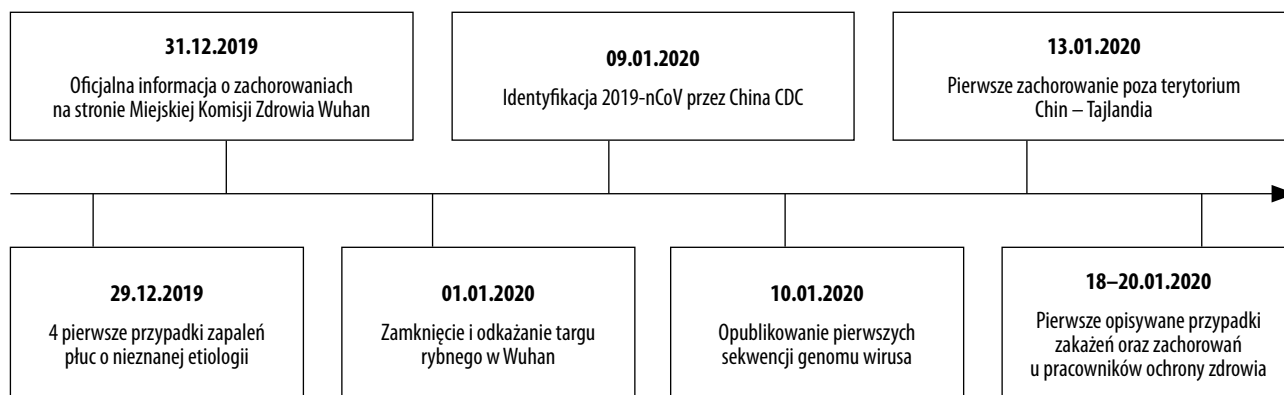
Przez lata koronawirusy traktowane były jako łagodne patogeny, wywołujące nieznacznie nasilone objawy ze strony dróg oddechowych, ustępujące w ciągu kilku dni. Dopiero pojawienie się nowych, wysoce zakaźnych gatunków spowodowało wzrost zainteresowania tymi patogenami. W listopadzie 2002 roku w chińskiej prowincji Guangdong wybuchła epidemia wywołana przez nieznanego wcześniej, wysoce zakaźny gatunek koronawirusa – SARS. Jego nazwa wywodzi się od zespołu chorobowego, który ten patogen wywołuje – ostra ciężka niewydolność oddechowa (*severe acute respiratory syndrome*). Wskutek infekcji dochodziło do uszkodzenia tkanki płucnej oraz indukcji nadmiernej odpowiedzi immunologicznej. Wysoka śmiertelność oraz zakaźność wirusa doprowadziły do globalnej pandemii. W ciągu jednego sezonu wirus rozprzestrzenił się do 37 krajów, stwierdzono 8273 przypadki zakażenia, wśród których odnotowano 775 zgonów<sup>(1,2)</sup>. W lipcu 2003 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization, WHO) ogłosiła eradykację wirusa SARS. Jego nagłe zniknięcie tłumaczono zastosowaniem skutecznych środków zapobiegających transmisji patogenu. W 2012 roku, 10 lat od epidemii SARS, ogłoszono przypadek nowej choroby układu oddechowego, wywołanej przez koronawirusa MERS – bliskowschodniego zespołu niewydolności oddechowej (*Middle East respiratory syndrome*). Nie doszło jednak do wybuchu epidemii ogólnoswiatowej. Transmisja wirusa MERS pomiędzy ludźmi wymaga bowiem długotrwałego, bezpośredniego kontaktu z osobą zakażoną. Do chwili obecnej epidemia MERS objęła 2030 osób w 27 krajach, wśród których odnotowano 748 przypadków śmiertelnych<sup>(3)</sup>. Zarówno SARS, jak i MERS są wirusami zoonotycznymi, mogącymi wywoływać zakażenia zarówno u ludzi, jak i u zwierząt. Ich naturalnym rezerwuarem są nietoperze. Aby wirusy te mogły być patogenne dla ludzi, musi dwukrotnie dojść do tak zwanego przełamania gatunkowego – najpierw pomiędzy nietoperzami a innymi ssakami (żywicielami pośrednimi), następnie zaś między tymi ssakami a człowiekiem. W przypadku wirusa SARS żywicielami pośrednimi były jenoty i cywety palmowe, z kolei w przypadku wirusa MERS – wielbłądy<sup>(4,5)</sup>.

Do transmisji zakażenia wirusami SARS i MERS między ludźmi dochodzi w wyniku bliskiego kontaktu (droga kropelkowa, kontakt bezpośredni). Istotnymi cechami gatunkowymi koronawirusów, związanymi z ich patogennością, są wysoka odporność na warunki środowiskowe oraz zdolność przetrwania w postaci aerozolu. Dlatego też zakażenie może się szerzyć np. przez system wentylacyjny. Istotne znaczenie ma także transmisja zakażenia poprzez kontakt pośredni (skażone przedmioty) na drodze fekalno-oralnej<sup>(6,7)</sup>.

Ludzkie koronawirusy wymieniane są jako jedne z najczęstszych przyczyn infekcji dróg oddechowych, obok rinowirusów, adenowirusów czy wirusa grypy. W zdecydowanej większości przypadków wywołują łagodne dolegliwości, które bez żadnej interwencji medycznej ustępują w ciągu kilku dni<sup>(8)</sup>. Wyjątkiem okazały się jednak wirusy SARS i MERS, które mogą powodować ciężkie zapalenia płuc, prowadzące do niewydolności oddechowej, a nawet zgonu chorego<sup>(9)</sup>. Okres inkubacji zakażenia tymi pandemicznymi wirusami jest podobny, choć nieco dłuższy w przypadku MERS (2–15 dni vs 2–14 dni w przypadku SARS). Objawy zachorowania są podobne. Najczęściej występują gorączka, dolegliwości bólowe mięśni, biegunka i wymioty. Istnieją jednak pewne różnice w przebiegu klinicznym infekcji wywołanej tymi patogenami. W zakażeniu SARS występuje zapalenie płuc, prowadzące do niewydolności oddechowej (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), wymagającej zastosowania sztucznej wentylacji. Z kolei zakażenia dróg oddechowych wirusem MERS mogą mieć przebieg od bezobjawowego, poprzez łagodny, aż do ARDS<sup>(10,11)</sup>. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie charakterystyki nowego koronawirusa, który pojawił się w populacji ludzi w grudniu 2019 roku – **2019-nCoV**. Omówiono przebieg transmisji zakażenia i wybuchu epidemii, objawy i odpowiedź immunologiczną na zakażenie, możliwości leczenia oraz rokowanie.

## ROZWÓJ EPIDEMII 2019-nCoV

W dniu 29 grudnia 2019 roku kilka lokalnych zakładów opieki zdrowotnej w Wuhan (Chiny) zgłosiło 4 przypadki zapalenia płuc o nieznanym przyczynie. Dwa dni później Miejska Komisja Zdrowia Wuhan opublikowała pierwszą oficjalną informację na temat zachorowań. Epidemiologicznie wszystkie przypadki związane były z miejskim targiem owoców morza, co wskazywało na odzwierzęcą transmisję zakażenia<sup>(12)</sup>. W dniu 31 grudnia 2019 roku Chińskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (Chinese Center for Disease Control and Prevention, China CDC) powołało zespół szybkiego reagowania, by przeprowadzić dochodzenie epidemiologiczne i etiologiczne dotyczące nieznanego czynnika zakaźnego<sup>(13)</sup>. Następnego dnia targ rybny został zamknięty i odkażony, a 9 stycznia China CDC na łamach „The Wall Street Journal” podało, że zidentyfikowano nowego koronawirusa 2019-nCoV<sup>(14)</sup>. Został on wyizolowany od pierwszego chorego, a następnie zweryfikowany u kolejnych 16 zakażonych osób<sup>(15)</sup>. W ciągu kolejnych 2 dni (10–11 stycznia 2020 roku) podano pierwsze sekwencje genomu wirusa<sup>(16)</sup>, a od 13 stycznia władze innych krajów zaczęły zgłaszać przypadki infekcji 2019-nCoV na ich terytorium: początkowo były to Tajlandia, Japonia oraz Korea Południowa<sup>(17)</sup>. W tym samym czasie odnotowano pierwsze zgony z powodu wywołanego przez wirusa zapalenia płuc<sup>(17)</sup>. Opiswane przypadki choroby u pracowników ochrony zdrowia, a także u członków rodzin, którzy nie mieli bezpośredniego kontaktu ze źródłem zwierzęcym, zaczęły wskazywać na możliwość rozprzestrzeniania się wirusa z człowieka na człowieka<sup>(17,18)</sup>. Na ryc. 1 przedstawiono schemat rozwoju epidemii 2019-nCoV.



Ryc. 1. Schematyczne przedstawienie rozwoju epidemii spowodowanej przez 2019-nCoV

## ODPOWIEDŹ IMMUNOLOGICZNA NA ZAKAŻENIE

Patofizjologia niezwykle wysokiej patogenności koronawirusów nie została w pełni poznana<sup>(9)</sup>. Uważa się jednak, że istotne znaczenie mają w niej nie tylko czynniki wirusowe, ale również odpowiedź immunologiczna gospodarza.

W przebiegu infekcji wywołanych wirusami SARS oraz MERS obserwuje się zwiększone stężenia cytokin prozapalnych w surowicy, takich jak interleukiny: IL-1B, IL-6, IL-12, IL-17, interferon  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (*tumour necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ). Mimo że cechują się one zdolnością aktywacji limfocytów T pomocniczych (Th1), odgrywających kluczową rolę w usuwaniu wirusa z zainfekowanych komórek, to indukują jednocześnie destrukcję tkanki płucnej, a im wyższe ich stężenia, tym bardziej rozległe uszkodzenia. Podobną korelację zaobserwowano wśród chorych zakażonych 2019-nCoV, przyjmowanych do szpitala w Wuhan. Chorzy hospitalizowani na oddziale intensywnej terapii z powodu powikłań charakteryzowali się wyższymi stężeniami cytokin [głównie IL-1B, IFN- $\gamma$ , białka indukowanego interferonem 10 (*interferon gamma-induced protein 10*, IP-10) oraz białka chemotaktycznego dla monocytów (*monocyte chemoattractant protein 1*, MCP1) niż ci leczeni bardziej zachowawczo<sup>(9)</sup>.

Podczas infekcji dochodzi do obrzęku tkanki płucnej oraz napływu komórek zapalnych. Powoduje to złuszczenie nabłonka pęcherzykowego oraz niszczenie przegród pęcherzykowych. Uszkodzony jest również śródbłonek naczyń płucnych<sup>(19)</sup>. Zmiany te mogą powodować zarówno stosunkowo łagodne zaburzenia czynnościowe, jak i ARDS, prowadzący do zgonu chorego.

## OBJAWY I PRZEBIEG KLINICZNY

W przypadku infekcji 2019-nCoV okres inkubacji choroby wynosi 4–7 dni (średnio 5 dni)<sup>(18,20)</sup>, natomiast okres zakaźności, zgodnie z aktualnymi badaniami, 5–19 dni (średnio 7 dni)<sup>(18)</sup>. Najnowsze, niepublikowane dane wskazują, że w rzadkich przypadkach okres inkubacji koronawirusa może wynosić nawet do 24 dni.

Najczęstszymi objawami początkowymi choroby są: gorączka (98%), suchy kaszel (76%), dolegliwości bólowe mięśni oraz ogólne osłabienie. Rzadziej pojawiają się: bóle głowy, krwioplucie czy biegunka. W przebiegu choroby u większości pacjentów rozwija się duszność. Zwykle ma to miejsce w ciągu pierwszych 2 dni od przyjęcia do szpitala<sup>(9)</sup>.

Huang i wsp. oraz Chan i wsp. stwierdzili, że najczęstszymi odchyleniami w badaniach laboratoryjnych u chorych hospitalizowanych z powodu infekcji koronawirusowej 2019-nCoV były: leukopenia z limfopenią, trombocytopenia, wysokie wartości białka C-reaktywnego (*C-reactive protein*, CRP) oraz niskie wartości prokalcytoniny (PCT). W tomografii komputerowej klatki piersiowej odnotowywano zmiany zapalne tkanki płucnej o charakterze matowej szyby, zlokalizowane głównie obwodowo. Rzadziej obserwowano płatowe i subsegmentowe konsolidacje<sup>(9,18)</sup>.

Aktualne dane podają, że u wszystkich pacjentów z infekcją koronawirusową 2019-nCoV rozwija się zapalenie płuc<sup>(9)</sup>. Obejmuje to jednak zróżnicowane zaawansowanie choroby – od przypadków stosunkowo łagodnych, leczonych zachowawczo, po niewydolność oddechową, wymagającą hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii<sup>(17)</sup>. Najczęstszymi powikłaniami są: ARDS (29%), rozwijający się zwykle w 2.–3. dobie hospitalizacji, wiremia (15%), ostre uszkodzenie mięśnia sercowego (12%) oraz wtórne infekcje bakteryjne (10%). Średnio co dziesiąty hospitalizowany chory wymaga mechanicznej wentylacji z powodu niewydolności oddechowej<sup>(9)</sup>.

Średni czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji, w zależności od źródła, wynosi 6–12 dni<sup>(9,20)</sup>. Mimo że pacjenci szukają pomocy medycznej stosunkowo szybko po pojawieniu się dolegliwości (około 2 dni), to opóźnienie w hospitalizacji jest już znacznie dłuższe. Wskazuje to na trudności w postawieniu diagnozy i izolacji tych osób na wczesnym etapie choroby<sup>(20)</sup>.

Przebieg infekcji uzależniony jest głównie od wieku pacjenta. Krótszy okres inkubacji, bardziej nasilone objawy kliniczne i radiologiczne, a także wyższe wykładniki stanu zapalnego obserwuje się u osób w starszym wieku.

Na obecnym etapie wiedzy można sądzić, że dzieci są mniej podatne na zakażenie koronawirusem 2019-nCoV. W przypadku zachorowania prezentują łagodniejsze objawy choroby czy wręcz chorują asymptomatycznie. Obie te hipotezy wymagają jednak potwierdzenia w dalszej obserwacji klinicznej<sup>(18,20)</sup>.

## LECZENIE

Obecnie brak jest skutecznych metod leczenia czy szczepionki przeciwko koronawirusom<sup>(21,22)</sup>. Leczenie chorych zakażonych 2019-nCoV polega przede wszystkim na empirycznej podaży oseltamiwiru, antybiotyków, a także glikokortykosteroidów, wspomaganym leczeniem objawowym<sup>(9)</sup>.

Oseltamir powinien być podany jak najszybciej. Stosuje się go ze względu na udowodnione korzystne działanie przeciwko wirusowi MERS. Nie ma jednak obecnie dowodów, że podobny efekt obserwuje się w przypadku infekcji nowym koronawirusem<sup>(22)</sup>.

Antybiotyki, zarówno doustne, jak i dożylnie, stosowane są przede wszystkim w celu profilaktyki nadkażeń bakteryjnych.

Glikokortykosteroidy podawane są chorym z ciężką postacią zapalenia płuc w celu zmniejszenia destrukcyjnego wpływu nadmiernej odpowiedzi immunologicznej na tkankę płucną<sup>(9)</sup>. Decyzja o ich użyciu powinna zostać podjęta indywidualnie po przanalizowaniu bilansu korzyści i strat. Istnieją doniesienia o szkodliwym wpływie kortykosteroidów na przebieg infekcji wirusowej. Wykazano, że w przypadku zakażenia SARS i MERS podawanie kortykosteroidów nie zmniejszało śmiertelności, związane było natomiast z opóźnieniem eliminacji wirusa z organizmu<sup>(23,24)</sup>. Dlatego zgodnie z aktualnymi wytycznymi WHO glikokortykosteroidy nie powinny być rutynowo stosowane w zakażeniach wirusami SARS oraz MERS<sup>(25)</sup>. Potrzebne są jednak dowody, czy podobny efekt można zaobserwować w przypadku zapalenia płuc wywołanego 2019-nCoV.

Opublikowane w styczniu 2020 roku wytyczne Narodowej Komisji Zdrowia Chińskiej Republiki Ludowej zalecają stosowanie IFN- $\alpha$  oraz lopinawiru/rytonawiru jako preferowanych leków przeciwwirusowych<sup>(26)</sup>. Szczególnie lopinawir/rytonawir (inhibitory proteazy wykorzystywane w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) wykazują udowodnione działanie, zmniejszające ryzyko ostrej niewydolności oddechowej czy zgonu w przypadku infekcji wywołanej wirusem SARS<sup>(27)</sup>.

W opiece nad chorymi z zapaleniem płuc wywołanym 2019-nCoV bardzo istotnym elementem jest również wspomagające leczenie objawowe, m.in. tlenoterapia, wentylacja mechaniczna, a także intensywna opieka kardiologiczna

czy hemodializoterapia w przypadku wtórnego uszkodzenia serca oraz nerek.

Od czasu epidemii wirusa SARS trwają badania nad lekami, które mogłyby działać przyczynowo na infekcje wywołane koronawirusami. Najlepszym potencjalnym lekiem skierowanym przeciwko 2019-nCoV wydaje się remdesiwir – nowy analog nukleotydu, opracowany pierwotnie w celu leczenia chorób wywołanych przez wirusy ebola oraz marburg. Eksperymenty na zwierzętach z udziałem wirusa MERS wykazały, że lek ten może skutecznie zmniejszać jego miano, a także uszkodzenia tkanki płucnej. Remdesiwir zakończył III fazę badań klinicznych dotyczących leczenia gorączki krwotocznej ebola, w których zebrano kompletne dane dotyczące jego farmakokinetyki oraz potwierdzono bezpieczeństwo stosowania u ludzi<sup>(28)</sup>. Jednakże skuteczność i bezpieczeństwo remdesiwiru u chorych z infekcją 2019-nCoV wymaga dalszych badań klinicznych<sup>(22)</sup>.

## ROKOWANIE

Większość chorych wraca do zdrowia i eliminuje wirusa z organizmu, co potwierdzają badania pochodzące ze szpitala w Wuhan – 68% hospitalizowanych tam pacjentów zostało wypisanych do domu po potwierdzonej molekularnie eliminacji wirusa z materiału pochodzącego z dróg oddechowych<sup>(9)</sup>. Również zdecydowana większość innych opisywanych przypadków została zakończona wyzdrowieniem chorych<sup>(18–20)</sup>.

Aktualne dane dotyczące śmiertelności wskazują, że jest ona znacznie mniejsza (2,84%) niż w przypadku infekcji wywołanej wirusami SARS (9,6%) czy MERS (34,4%)<sup>(21)</sup>. Ponadto zgony dotyczą przede wszystkim osób w starszym wieku (mediana 75 lat), obciążonych innymi chorobami czy przebytymi zabiegami operacyjnymi. Średni czas od zachorowania do zgonu wynosi 14 dni (6–41 dni), przy czym jest krótszy w przypadku osób w wieku 70 lat lub starszych<sup>(21)</sup>.

## PODSUMOWANIE

Infekcje koronawirusowe w zdecydowanej większości przypadków przebiegają łagodnie. Istnieją jednak gatunki patogenów wywołujące zakażenia pandemiczne, mogące zagrażać życiu i zdrowiu człowieka. Szybka diagnostyka oraz odpowiednie postępowanie w przypadku zakażenia są istotne w celu ograniczenia transmisji wirusa w populacji.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Piśmiennictwo

1. Rota P, Oberste M, Monroe SS et al.: Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science* 2003; 300: 1394–1399.
2. Drosten C, Günther S, Preiser W et al.: Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1967–1976.
3. Pancer KW: Pandemiczne koronawirusy człowieka – charakterystyka oraz porównanie wybranych właściwości HCoV-SARS i HCoV-MERS. *Post Mikrobiol* 2018; 57: 22–32.
4. Ding Y, He L, Zhang Q et al.: Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622–630.
5. Lui PY, Wong LYR, Fung CL et al.: Middle East respiratory syndrome coronavirus M protein suppresses type I interferon expression through the inhibition of TBK1-dependent phosphorylation of IRF3. *Emerg Microbes Infect* 2016; 5: e39.
6. van Doremalen N, Bushmaker T, Munster VJ: Stability of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) under different environmental conditions. *Euro Surveill* 2013; 18. pii: 20590.
7. Wong LY, Lui PY, Jin DY: A molecular arms race between host innate antiviral response and emerging human coronaviruses. *Virol Sin* 2016; 31: 12–23.
8. Pyrc K: Ludzkie koronawirusy. *Post Nauk Med* 2015; 28 (4B): 48–54.
9. Huang C, Wang Y, Li X et al.: Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020. pii: S0140-6736(20)30183-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
10. Gralinski LE, Bankhead A 3<sup>rd</sup>, Jeng S et al.: Mechanisms of severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced acute lung injury. *mBio* 2013; 4. pii: e00271-13. DOI: 10.1128/mBio.00271-13.
11. Drosten C, Seilmaier M, Corman VM et al.: Clinical features and virological analysis of a case of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 745–751.
12. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan Municipal Health Commission, 2019. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> [cited: 6 February 2020].
13. Zhu N, Zhang D, Wang W et al.: China Novel Coronavirus Investigating and Research Team: A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
14. Khan N: New virus discovered by Chinese scientists investigating pneumonia outbreak. *The Wall Street Journal*, 2020. Available from: <https://www.wsj.com/articles/new-virus-discovered-by-chinese-scientists-investigating-pneumonia-outbreak-11578485668> [cited: 6 February 2020].
15. World Health Organization: WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China. Available from: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china> [cited: 6 February 2020].
16. Virological.org: Novel 2019 coronavirus genome. Available online: <http://virological.org/t/novel-2019-coronavirus-genome/319> [cited: 19 January 2020].
17. Gralinski LE, Menachery VD: Return of the coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses* 2020; 12. pii: E135. DOI: 10.3390/v12020135.
18. Chan JF, Juan S, Kok KH et al.: A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* 2020. pii: S0140-6736(20)30154-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
19. Li G, Fan Y, Lai Y et al.: Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25685.
20. Li Q, Guan X, Wu P et al.: Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
21. Wang W, Tang J, Wei F: Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol* 2020. DOI: 10.1002/jmv.25689.
22. Lu H: Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020. DOI: 10.5582/bst.2020.01020.
23. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P: SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med* 2006; 3: e343.
24. 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: 757–767.
25. World Health Organization: Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. Jan 11, 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) [cited: 23 January 2020].
26. National Health Commission of the People's Republic of China: Notice on printing and distributing the diagnosis and treatment plan of pneumonia with new coronavirus infection (trial version 3). Available from: <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7653p/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml> [cited: 23 January 2020].
27. Chu CM, Cheng VC, Hung IF et al.; HKU/UCH SARS Study Group: Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax* 2004; 59: 252–256.
28. Agostini ML, Andres EL, Sims AC et al.: Coronavirus susceptibility to the antiviral remdesivir (GS-5734) is mediated by the viral polymerase and the proofreading exoribonuclease. *mBio* 2018; 9. pii: e00221-18. DOI: 10.1128/mBio.00221-18.
29. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC et al.: Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001272.