



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

# Leidraad Corticosteroiden in beloop van COVID-19 pneumonie-/ARDS beeld



## **Inhoudsopgave**

<b>Samenstelling van de werkgroep.....</b>	<b>3</b>
<b>Disclaimer .....</b>	<b>3</b>
<b>Introductie .....</b>	<b>4</b>
<b>Overwegingen.....</b>	<b>5</b>
<b>Aanbevelingen .....</b>	<b>10</b>
<b>Stroomschema .....</b>	<b>12</b>
<b>Literatuur.....</b>	<b>13</b>

## Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep is samengesteld om een leidraad te formuleren rondom gebruik van corticosteroiden bij COVID-19 pneumonie-/ARDS beeld. Alle werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

### Werkgroep:

- Pieter Roel Tuinman, internist-intensivist, Amsterdam UMC, locatie VUmc, NIV
- Leon van den Toorn (voorzitter), longarts, Erasmus Medisch Centrum, NVALT
- George Nossent, longarts, NVALT
- Rik Endeman, internist-intensivist, Erasmus Medisch Centrum, NVIC
- Hans van der Hoeven, intensivist, Radboud Universitair Medisch Centrum, NVIC

Bij het opstellen van dit document hebben de volgende personen namens hun partijen of op persoonlijke titel meegelezen en op enig moment input geleverd:

- Corine Geurts van Kessel, klinisch viroloog, Erasmus Medisch Centrum
- Bart Rijnders, internist-infectioloog, Erasmus Medisch Centrum
- Liesbet Stobbe, NVA
- Joppe Tra, NVALT
- Bianca van Wetten, NVIC
- Janny van Loon, NVMM

### Met ondersteuning van

- Dagmar Nieboer, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Linda Wesselman, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

## Disclaimer

### Algemeen

De expertgroep bestaande uit afvaardiging vanuit de NVIC, NIV en NVALT heeft de grootst mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteert zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van deze leidraad.

### Copyright

De in deze leidraad getoonde informatie is gezamenlijk eigendom van de makers. Informatie uit de leidraad mag, ongeacht de verschijningsvorm, niet worden gewijzigd, gereproduceerd of gedistribueerd, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de makers.

### Looptijd

De leidraad is geldig vanaf 24 juli 2020.

De leidraad kan tussentijds worden bijgewerkt en/of gewijzigd. De meest actuele versie is de versie die staat op de website van de Federatie Medisch Specialisten.

## **Introductie**

### **Probleembeschrijving**

Patiënten met een matige tot zeer ernstige COVID-19 infectie worden vaak in het ziekenhuis behandeld vanwege een uitgebreid pneumonie-/ARDS beeld.

Er is een behoefte aan een leidraad over het nut en gevaar van het gebruik van corticosteroiden in het beloop van een ernstige COVID-19 pneumonie-/ARDS beeld.

### **Totstandkoming leidraad corticosteroiden bij COVID-19 pneumonie/ARDS**

Voor deze leidraad is een systematische literatuursearch uitgevoerd. Vanwege de beperkte literatuur, is de leidraad met name gebaseerd op theoretische overwegingen van de werkgroep. De werkgroep heeft de overwegingen beschreven vanuit de huidige kennis over het gebruik van corticosteroiden bij een pneumonie-/ARDS beeld in de algemene IC-populatie en bij andere virale infectieziekten. Aanvullend zijn ervaringen meegenomen met gebruik van corticosteroiden bij patiënten met een COVID-19 in de kliniek. Tot slot heeft de werkgroep de leidraad betreffende het gebruik van corticosteroiden in verschillende fasen van COVID-19 pneumonie/ARDS nader gespecificeerd op basis van de huidige kennis van het beloop van COVID-19 pneumonie/ARDS en (mogelijke) aard van de onderliggende longpathologie.

Dit document gaat niet over continueren van steroiden o.b.v. een onderliggende ziekte en/of starten van steroiden bij bv exacerbatie van een bronchus-obstructieve ziekte zoals astma/COPD. Ook eventuele andere immunosuppressiva bij COVID-19 zullen niet worden beschreven.

## Overwegingen

### Literatuur corticosteroiden en COVID-19

Er is een rapid review uitgevoerd naar de (non-)effectiviteit van corticosteroiden bij COVID-19 pneumonie/ARDS (zie bijlage 1). Op basis van studies in COVID-19 patiënten kan geen goede uitspraak worden gedaan over het gebruik van corticosteroiden in patiënten met een COVID-19 pneumonie-/ARDS beeld. De literatuur over het gebruik van corticosteroiden in deze patiëntengroep is zeer beperkt. De gevonden studies waren merendeels retrospectief van aard, includeerden kleine aantallen patiënten en waren veelal niet gecorrigeerd voor eventuele confounders.

De bewijskracht van de recente studies is niet gespecificeerd, gezien de beperkingen in de methodologische opzet van de gevonden studies. Er is behoefte aan kwalitatief goed opgezette studies, specifiek voor het onderzoeken van het effect van corticosteroiden op het beloop van pneumonie/ARDS dan wel invloed op de virale klaring. Daarnaast zouden studies onderscheid moeten maken tussen de verschillende fasen van COVID-19 pneumonie/ARDS (hyperinflammatoir beeld versus non-resolving ARDS). Deze informatie is nodig om te onderzoeken welke patiënten baat hebben bij de behandeling en wat het precieze startpunt van behandeling met corticosteroiden zou moeten zijn.

De werkgroep moedigt aan zoveel mogelijk behandeling in studieverband uit te voeren, ook het gebruik van corticosteroiden.

Zeer recent (16 juni jl.) werd een voorlopig rapport wereldkundig gemaakt betreffende de RECOVERY trial (NCT04381936), waarvan inmiddels ook de preprint is uitgebracht (Horby et al., 2020). In deze studie, uitgevoerd in diverse Engelse centra, worden enkele behandelingsmodaliteiten met elkaar vergeleken waaronder dexamethason in een dosering van 6 mg per dag gedurende maximaal 10 dagen. Een totaal van 2104 voor de behandeling gerandomiseerde patiënten is inmiddels vergeleken met 4321 patiënten die een placebo kregen. De voorlopige resultaten laten een 30% reductie van de 28-dagen mortaliteit zien in de beademde patiënten in vergelijking met de placebogroep, terwijl de mortaliteit in de groep patiënten die zuurstofsuppletie nodig hadden met een vijfde afnam. In de patiëntencategorie met milde klachten werd geen risicoreductie waargenomen. Deze veelbelovende resultaten verdienen het uiteraard om meegenomen te worden in onze aanbevelingen, met dien verstande dat we de uiteindelijk gepubliceerde resultaten af moeten wachten voor een definitieve conclusie.

In de praktijk wordt deze behandeling al toegepast bij matig en ernstig zieke patiëntne.

### Overwegingen per fase in beloop COVID-19 pneumonie/ARDS

De verschillende fasen van COVID-19 pneumonie/ARDS verschillen van elkaar in symptomen, beeld en dus pathologie. De werkgroep heeft 3 fasen gehanteerd, zie figuur 1.

#### Fase 1: milde tot matig ernstige ziekte

In de milde fase van ziekte is de gedachte dat de ziekteverschijnselen het gevolg zijn van de virusinfectie zelf. Deze fase wordt gekenmerkt door algemeen zieke zijn, met milde symptomen zoals koorts, hoesten, hoofdpijn en diarree. Deze fase kan al dan niet gepaard gaan met een hypoxemie waarvoor in sommige gevallen opname in het ziekenhuis noodzakelijk zal zijn. Beeldvorming toont in die gevallen vaak de voor COVID-19 pneumonie kenmerkende perifere consolidaties en matglasveranderingen. Verder zijn mogelijke klinische signalen lymfopenie, verhoogd ferritine en laag procalcitonine.

Bij een milde tot matig ernstige ziekte is er geen nog bewezen behandeling voor COVID-19 en zijn er geen argumenten en of wetenschappelijke onderbouwing voor het starten van corticosteroiden. In principe klaart het lichaam de virale infectie zelf. Naast de bekende bijwerkingen van behandeling met corticosteroiden is er binnen de werkgroep consensus dat behandeling met corticosteroiden in deze fase een theoretisch risico vormt op een verminderde virusklaring en een verhoogde kans op secundaire infecties, hoewel precieze cijfers daarover ontbreken.

#### Fase 2: progressieve verslechtering na 7 tot 10 dagen ziekzijn (hyperinflammatoire fase)

Deze fase wordt gekenmerkt door snelle klinische achteruitgang van de respiratoire capaciteit (verhoogde ademfrequentie, verslechtering van de gaswisseling). Symptomen in deze fase zijn toenemende dyspnoe en progressieve hypoxemie en respiratoir falen. Het beeldvormend onderzoek laat toename van perifere consolidaties zien. Overige klinische signalen zijn een toename CRP, D-dimeer en LDH. De toegenomen afwijkingen zijn mogelijk voor een groot deel het resultaat van de overmatige afweerreactie van het lichaam, waarbij het afbeeldend onderzoek van de longen progressieve afwijkingen kan laten zien die passen bij een organiserende pneumonie (OP) of niet specifieke interstitiële pneumonie (NSIP), hoewel goede pathologische gegevens van patiënten in deze fase ontbreken. Immunologisch gezien wordt deze fase gekenmerkt door de zogenaamde “cytokine storm” die de ontstekingsverschijnselen snel doet toenemen. Er is een sterk verhoogde kans op IC-opname met noodzaak tot beademing. Bij beademing is er in deze fase nog sprake van een normale longcompliantie. Met betrekking tot de behandeling tijdens progressieve verslechtering is er sterke belangstelling voor immuunsuppressie. Het is mogelijk dat er in hyperinflammatoire patiënten met de genoemde progressieve klinische verslechtering, nadat bij aanvullend onderzoek geen andere verklaring is gevonden voor de achteruitgang (zoals een longembolie of bijkomende infectie), ook een plaats is voor corticosteroiden (zie stroomdiagram). Zoals vermeld in de inleiding is het mogelijk dat de uiteindelijke resultaten van de RECOVERY trial hier verdere onderbouwing voor gaan geven. Met name in het geval van een OP reactie is er immers bij andere aandoeningen die een OP kunnen geven een evident positief effect van steroïden gezien. Bij een NSIP kan er, naast cellulaire ontsteking, tevens sprake zijn van een fibrotische NSIP reactie waardoor het effect van steroïden niet in alle gevallen hetzelfde zal zijn.

#### Fase 3: Niet opknappen aan de beademing of post-beademing (non-resolving ARDS beeld)

In deze fase is het klinische beeld divers. Er zijn vele patiënten die succesvol van de beademing ontkend zijn en verder herstellen. Er is echter ook een aanzienlijke groep waarbij het klinische en radiologisch beeld zich meer ontwikkeld heeft naar een meer klassieke presentatie van moderate/severe ARDS conform de Berlin-criteria (non-resolving ARDS). De overwegingen en aanbevelingen voor deze fase van ziekte richt zich op de patiënten die tijdens opname op de IC onvoldoende opknappen.

ARDS is een klinisch syndroom, met als pathologisch substraat een diffuse alveolaire schade (Diffuse Alveolar Damage -DAD) patroon, wat veroorzaakt kan worden door meerdere pathofysiologische entiteiten. In de ARDS fase is er sprake van progressieve longschade met, naast toename van de eerder genoemde consolidaties en matglasveranderingen, een zekere mate van toename van reticulair veranderingen op de CT-scan, passend bij fibrose, en het klinische beeld van stijvere longen. Op basis hiervan zou de conclusie getrokken kunnen worden dat er geen plaats is voor corticosteroiden, aangezien corticosteroiden over het algemeen geen effect hebben op longfibrose. Uit obductie van overleden COVID-patiënten blijkt echter dat er naast een ARDS-achtig/fibrotisch beeld ook nog steeds sprake kan zijn van de eerdergenoemde OP- of NSIP reactie, dus een combinatie van afwijkingen. Afgaande op deze bevindingen zou er in deze fase wél in sommige gevallen plaats kunnen zijn voor het gebruik van corticosteroiden,

aangezien met name OP- maar ook NSIP beelden (zoals vermeld bij fase 2) over het algemeen goed kunnen reageren op corticosteroiden. In de praktijk zijn ook bij patiënten in deze fase van COVID-19 corticosteroiden al met succes toegepast, waarbij (gedeeltelijke) resolutie van afwijkingen werd gezien. Een zeker onderscheid tussen effect van de behandeling en een spontaan gunstig natuurlijk beloop kan echter op basis van deze observaties niet gemaakt worden.

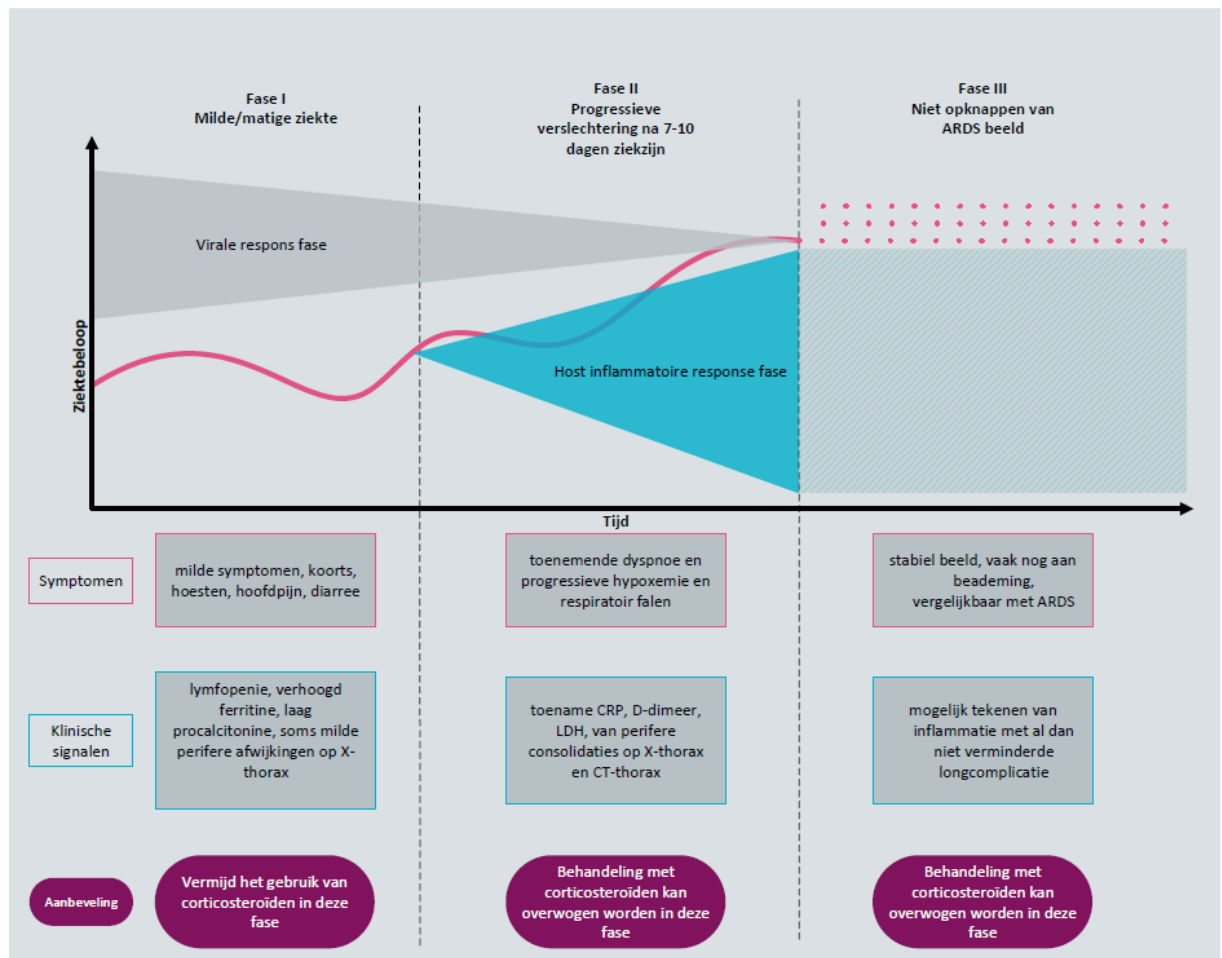
Alhoewel diverse recente richtlijnen (Annane 2018, Griffiths 2019) adviseren om in de fase van ARDS (los van COVID-19) een behandeling met corticosteroiden sterk te overwegen, is hier geen internationale consensus over. Ook zal in de ARDS fase altijd gekeken moeten worden naar bijkomende aandoeningen die het beeld kunnen maskeren, zoals decompensatio cordis of bijkomende infecties zoals een invasieve pulmonale aspergillose (IPA). Het verdient derhalve aanbeveling om in het geval van een ARDS beeld altijd op zoek te gaan naar bijkomende aandoeningen om de een goede afweging te kunnen maken voor het al dan niet gebruik van steroïden.

Het onderscheid tussen de aanwezigheid van zuivere fibrose en mogelijke ontstekingsverschijnselen in de vorm van een OP of NSIP, en de beoordeling of er sprake kan zijn van bijkomende aandoeningen, kan zo goed mogelijk worden gemaakt in een MDO met (indien mogelijk) de internist-infectioloog, intensivist, radioloog en de longarts, de laatste bij voorkeur met kennis van interstitiële longafwijkingen/longfibrose, waarbij de besluitvorming onder andere zal worden gebaseerd op recente beeldvorming middels een CT.

In het geval van progressieve afwijkingen op de CT dient een invasieve pulmonale aspergillose (IPA) zo goed mogelijk te worden uitgesloten (zie stroomdiagram). In het geval van een IPA dient deze infectie behandeld te worden en wordt in principe altijd afgezien van het gebruik van corticosteroiden. De diagnose CAPA, is geen harde contra-indicatie voor corticosteroiden. Er wordt geadviseerd om dan de *Aspergillus* ook te behandelen. Verder dient een virale status van de onderste luchtwegen middels PCR verkregen te worden. In het geval van een positieve HSV/CMV PCR wordt geadviseerd om de load te vervolgen en bij klinische verslechtering corticosteroiden therapeutische dosering acyclovir/ganciclovir te starten.

De verschillende fasen van de COVID-19 pneumonie en ARDS beeld worden, met de in de tekst vermelde kenmerken en overwegingen voor het aanvullend onderzoek en al dan niet voorschrijven van steroïden, samengevat in figuur 1. Met betrekking tot het soort corticosteroid (bijvoorbeeld dexamethason of prednison), de hoogte van de dosering en het afbouwschema kunnen nog geen goede adviezen worden gegeven. De in de RECOVERY trial geven dosis dexamethason van 6 mg komt overeen met ongeveer 45 mg prednison. Uitgaande van prednison zou een advies van 0.5 tot 1 mg per kg lichaamsgewicht wellicht te verdedigen kunnen zijn, hoewel er in de praktijk ook hogere doseringen, en soms met succes, zijn toegepast.

Figuur 1: beloop COVID-19 pneumonie/ARDS



NB: Dit figuur hoort bij de leidraad 'Corticosteroiden in beloop van COVID-19 pneumonie-/ARDS beeld'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van de betreffende module voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

© 2020 Versie 1 (18-06-2020)

NB: Dit figuur is gemodificeerd naar Siddiqi (2020); The Journal of Heart and Lung Transplantation.

### Mogelijk negatieve gevolgen van behandeling met corticosteroiden

Behandeling met corticosteroiden heeft naast mogelijke therapeutische effecten ook potentiële negatieve effecten. De afweging tussen de mogelijke positieve en negatieve effecten is verschillend per fase van ziekte.

#### Virale klaring en nosocomiale infectie

Er is nog geen duidelijk bewijs voor het (negatieve) effect van corticosteroiden op de virale klaring van SARS-CoV-2 en een eventueel toegenomen kans op nosocomiale infecties. Studies bij influenza en MERS-CoV lieten zien dat de virale replicatie verlengd werd bij behandeling met corticosteroiden (Arabi, 2018). Hierdoor is de periode dat de patiënt anderen kan infecteren langer en de kans op nosocomiale infecties hoger. Ook over corticosteroid-behandeling bij SARS bestaan twijfels. Er ontbreekt bewijs dat de behandeling mortaliteit verlaagt, waardoor de mogelijke negatieve gevolgen in de vorm van langere virale replicatie wellicht zwaarder wegen (Stockman, 2006; Lee, 2004).

#### Invasieve pulmonale aspergillose



Behandeling met hoge dosis corticosteroiden is een risicofactor voor invasieve pulmonale aspergillose (IPA) (Kaufman, 2019; SWAB Richtlijn Invasieve schimmelinfecties). Dit wordt ook gezien in intensive care (IC) patiënten die voor of tijdens hun verblijf op de IC corticosteroiden krijgen. Recent is gevonden dat in patiënten met influenza het risico op IPA verhoogd is en zeker in patiënten die ook nog corticosteroiden krijgen (Schauwvlieghe, 2018). Deze patiënten hebben ook een hoge mortaliteit. De SWAB-richtlijn 'Invasieve schimmelinfecties 2017' adviseert dan ook sterk tegen het gebruik van corticosteroiden in patiënten met proven/probable influenza-gerelateerde IPA.

COVID-19 geassocieerde pulmonale aspergillose (CAPA) lijkt een andere pathogenese te hebben dan IAPA, met waarschijnlijk een veel lager risico op IPA. Het klinisch beloop bij IAPA met veel gevallen van tracheobronchitis, snel progressieve infectie met hoge schimmelload en vroege infecties bij/na IC-opname wordt niet gezien bij COVID-19 patiënten. Tijdens de vorige SARS uitbraak in 2003 zijn in 8500 gevallen slechts vier patiënten met bewezen IPA beschreven, alle vier werden zij behandeld met corticosteroiden.

Hoewel corticosteroiden dus een risicofactor lijken, lijkt het relevant om onderscheid te maken tussen IAPA en CAPA.

#### *HSV/CMV*

Gebruik van corticosteroiden (> 10 mg, > 3 wks) is een risicofactor voor HSV/CMV-reactivatie (Jouneau, 2013). Bij IC-patiënten treedt HSV reactivatie vaak op in de orofarynx, maar ook in de lagere luchtwegen. HSV/CMV reactivatie is geassocieerd met een hogere mortaliteit (Limaye, 2008; Linssen, 2008). Het is onbekend of reactivatie een marker of mediator van ziekte is. Er zijn geen goede studies in IC-patiënten die het effect van de behandeling van HSV/CMV reactivatie in lagere luchtwegen op harde klinische eindpunten onderzoeken.

## Aanbevelingen

### Algemeen: behandeling van COVID-19 pneumonie/ARDS

- Overweeg om een behandeling van COVID-19 pneumonie/ARDS met corticosteroiden in studieverband uit te voeren, zodat er meer kennis gegenereerd kan worden over de effectiviteit en de timing van de behandeling.

### Aanbevelingen gebruik corticosteroiden per fase in beloop COVID-19 pneumonie/ARDS

#### Fase 1: Milde tot matig ernstige ziekte

- Vermijd het gebruik van corticosteroiden met als indicatie COVID-19 bij milde tot matig ernstige ziekteverschijnselen.

#### Fase 2: Progressieve verslechtering na 7 tot 10 dagen ziekzijn (hyperinflammatoire fase)

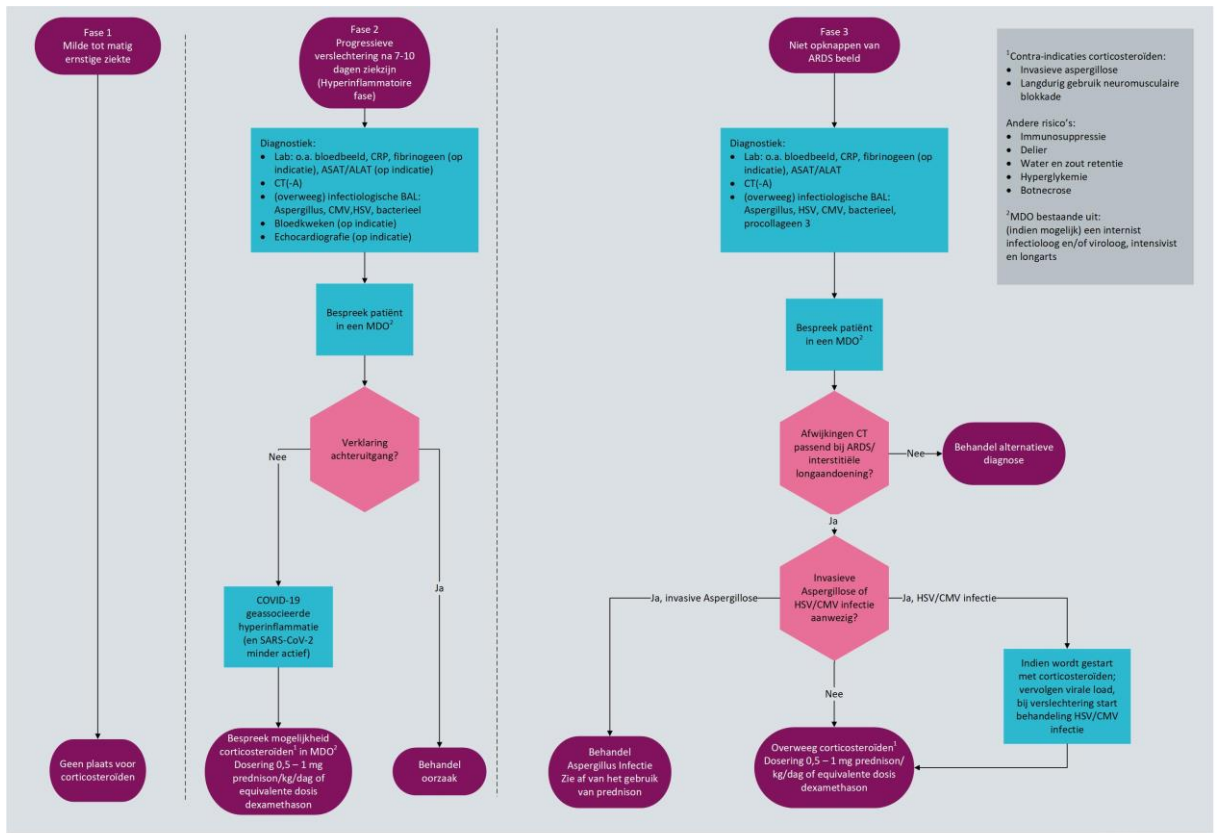
- Verricht afbeeldend onderzoek, en overige diagnostiek op indicatie om mogelijke andere verklaringen voor achteruitgang uit te sluiten (zie stroomschema; lab, CT(-A), infectiologische BAL, bloedkweken en echocardiografie).
- Indien er geen andere verklaring voor de achteruitgang wordt gevonden:
  - Bespreek in een MDO de optie van het geven van corticosteroiden, te weten 6 mg dexamethason of equivalente dosis prednison, of eventueel een nog hogere dosering.
  - Neem hierbij de eventuele negatieve gevolgen en risico's van het gebruik van steroïden in overweging.

#### Fase 3: Niet opknappen aan de beademing of post-beademing (non-resolving ARDS beeld)

- Verricht CT diagnostiek, en overig aanvullend onderzoek op indicatie om mogelijke andere verklaringen voor achteruitgang uit te sluiten (zie stroomschema; lab, CT(-A), infectiologische BAL, bloedkweken en echocardiografie).
- Indien andere verklaring voor het niet opknappen aan de beademing:
  - Bespreek patiënt in het MDO en handel naar bevinden.
- Indien de afwijkingen passen bij een ARDS beeld, al dan niet met andere afwijkingen passend bij een interstitiële longaandoening zoals een OP of NSIP:
  - Sluit bij voorkeur invasieve pulmonale aspergillose (IPA) zo goed mogelijk uit.
  - Indien er sprake is van een IPA (galactomannan op serum of BAL positief of holtevorming op beeldvorming en positieve kweek BAL):
    - Behandel de IPA en zie af van het gebruik van prednison.
  - Indien er sprake is van een HSV/CMV infectie:
    - Overweeg behandeling met corticosteroiden en vervolg virale load en kliniek.
    - Overweeg bij verslechtering kliniek therapeutische dosering Acyclovir/ganciclovir
  - Indien er geen sprake is/likt te zijn van een IPA:
    - Bespreek in een MDO de optie van het geven van corticosteroiden, te weten 6 mg dexamethason of equivalente dosis prednison, of eventueel een nog hogere dosering.
  - Indien er sprake is van CAPA (positieve Aspergillus kweek maar zonder galactomannan positief in BAL of typische afwijkingen CT):

- Start dan ook behandeling van Aspergillus-infectie
- Neem de eventuele negatieve gevolgen en risico's van het gebruik van corticosteroiden in overweging.

## Stroomschema



NB1: Dit stroomschema hoort bij het standpunt 'Corticosteroiden in beeld COVID-19 pneumonie/ARDS beeld'. Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van deze leidraad voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.

## Literatuur

- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [published correction appears in Intensive Care Med. 2018 Feb 23;]. *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1751-1763. doi:10.1007/s00134-017-4919-5
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. 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.
- Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Res* 2019;6:e000420. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
- Horby P, Lim WS, Emberson J, et al., Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. *MedRxiv*, 2020.
- Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(5):671-677. doi:10.1007/s10096-012-1791-7.
- 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.
- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300(4):413-422. doi:10.1001/jama.300.4.413.
- Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2008;34(12):2202-2209. doi:10.1007/s00134-008-1231-4.
- Kauffman C. (2019). Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. Uptodate.
- Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips, N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2018;6(10):782-792.
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Richtlijn Invasieve schimmelinfecties, 2017. <https://swab.nl/nl/invasieve-schimmelinfecties>.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. PMC1564166; SARS: Systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.

## Rapid Review

### ‘Nut en gevaar van corticosteroiden in het beloop van COVID-19 pneumonie/ARDS beeld’

Datum: 27-5-2020

Door Dagmar Nieboer, Linda Wesselman

Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp

#### Clinical question

Wat is het nut en gevaar van hoge dosis corticosteroiden in het beloop van COVID-19 pneumonie/ARDS-beeld?

#### Inleiding

Acuut respiratoir distress-syndroom (ARDS) is een ernstige complicatie bij COVID-19 patiënten die langdurig op de intensive care (IC) verblijven. In het algemeen wordt bij ernstig zieke IC-patiënten regelmatig corticosteroiden voorgeschreven vanwege refractaire septische shock of vroege fibroserende ARDS. Vanuit influenza en MERS-onderzoek is bekend dat corticosteroiden een negatief effect kunnen hebben op de virale infectie (langere replicatie, hogere kans op besmettingen binnen het ziekenhuis). Het is onduidelijk wat het nut en gevaar is van corticosteroiden bij COVID-19 patiënten die ARDS ontwikkelen.

#### Search and select

A review of the literature was performed to answer the following question:

What is the (non)-effectiveness of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 pneumonia/ARDS?

PICO:

P: patients with COVID-19 pneumonia/ARDS

I: corticosteroid treatment

C: no corticosteroid treatment

O: mortality, survival, severity of disease, length of hospital/ICU stay, viral clearance

#### Relevant outcome measures

Mortality and survival were considered as a critical outcome measures for decision making and severity of disease, length of hospital/ICU stay and viral clearance as important outcomes for decision making.

A priori, we did not define the outcome measures listed above, but used the definitions used in the individual studies.

#### Search and select (Methods)

The databases (PubMed, Embase, WHO, Google Scholar) were searched with relevant search terms until 28-4-2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 28 hits. All studies were full-text screened and reference lists were checked for additional relevant studies.

#### Results

Nine studies were included in this rapid literature review. Of these studies, four were retrospective comparative studies. Important study characteristics and results are summarized in the evidence table (Table 1). The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias table (Table 2).

The other five studies were retrospective descriptive studies, of which the aim and the authors' conclusions are summarized in Table 3. These studies did not directly answer to the PICO and were therefore not included in the analysis of literature.

It should be noted that most of the studies included in this rapid review are preprints and have not been subjected to a peer-review process at this stage.

## Summary of literature

### Description of studies

The studies included in this summary of literature (Fang 2020, Lu 2020, Wang D 2020, Wang Y 2020) retrospectively compared treatment groups. The treatment groups received corticosteroids in addition to regular care. The specific moment of corticosteroids administration was not described. No subgroup analyses were available for individuals with ARDS or for different dosages of corticosteroids within the intervention groups. Outcome measures differed between studies, hindering pooling of data.

**Fang (2020, peer-reviewed and published)** describes a retrospective observational study among 78 hospitalized patients with confirmed COVID-19 infection that were admitted to the hospital. Baseline differences between groups were present, as more severe patients were more often treated with corticosteroids. Therefore, analyses were conducted separately for the 'general' and the 'severe' group. Viral clearance time was described. The follow-up period was not described but included at least 24 days.

In the *general* group, no patients had ARDS. Patients in the intervention group were given oral prednisolone (median hydrocortisone-equivalent dose, 237.5 mg/day (IQR, 206.3 to 300.0) for a median duration of 7 days (IQR 5.5 to 8.0).

In the *severe* group, 8/16 (50%) patients in the intervention group and 1/7 (14%) had ARDS. Patients in the intervention group were given intravenous prednisolone (median hydrocortisone-equivalent dose, 250.0 mg/day (IQR, 250.0 to 250.0) for a median duration of 4.5 days (IQR, 3.5 to 5.8).

The patients in the general group received a higher total dose of corticosteroids and had a longer duration of corticosteroids treatment.

**Lu (2020, preprint and not peer-reviewed)** describes a retrospective cohort study on 244 critically ill hospitalized COVID-19 patients as well as a matched case-control study in a sub sample (N=62). In the case-control study, patients in the intervention group were given adjuvant corticosteroid treatment (hydrocortisone-equivalent dosage range: 100-800mg/d; median 8 days (IQR 4 to 12)). All preparations were converted to hydrocortisone-equivalent doses (methylprednisolone 1:5, dexamethasone 1:25). Mortality, mortality risk adjusted for corticosteroid administration duration and survival probability were described. The follow-up period was not described but included at least 24 days.

**Wang, D (2020, preprint and not peer-reviewed)** describes a retrospective observational cohort study among 115 hospitalized patients with COVID-19 and were treated for atypical and typical pneumonia with moxifloxacin (IV, 0.4g, dd) and ribavirin (0.5mg, every 12 h). Corticosteroid therapy was commenced at the discretion of the clinicians. Patients were categorized according to whether corticosteroid was given and compared in terms of outcomes (i.e. mortality or ICU admission) with an unknown follow-up time.

**Wang, Y (2020, preprint and not peer-reviewed)** describes a retrospective observational study among 46 hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. Patients in the intervention group were given 1-2mg/kg/d corticosteroids via intravenous injection for 5-7 days additional to standard care. During the study period, three patients (5.4%) died, of which 2 in the intervention group and 1 in the control group. Days until normalization of body temperature,

duration of supplemental oxygen therapy, laboratory parameters and chest CT absorption degree of the focus were described. The follow-up period was not described but included at least 14 days.

## Results

### **Mortality and survival**

*Mortality* at day 28th after admission was reported by Lu (2020). In the intervention group, 12/31 (39%) patients died, compared to 5/31 (16%) patients in the control group. The risk difference (calculated from data) was 0.23 [95% CI 0.01, 0.44].

*Mortality or ICU admission* was reported by Wang, D (2020) with an unknown (average) follow-up duration. In the intervention group, 24/73 (32.9%) died or were admitted to the ICU, compared to 5/42 (11.9%). The risk difference was (calculated from data) 0.21 (95% CI 0.06 to 0.36).

*Mortality risk* adjusted for corticosteroid administration duration was reported by Lu (2020). They reported an elevated mortality risk in the intervention group, with every 10mg increase in hydrocortisone dosage was associated with additional 4% mortality risk (adjusted HR: 1.04, 95% CI: 1.01 to 1.07). Data per group was not reported.

*Survival probability* was described by Lu (2020). No data was reported, but the authors stated that no statistical difference was found in survival probability between groups ( $p=0.17$ ).

### **Severity of disease**

Wang, Y (2020) reported multiple outcomes related to disease severity.

- The number of days from treatment onset to normalization of body temperature (no fever) was reported. The body temperature normalized in 2.06 (SD 0.28) days in the intervention group and in 4.39 (SD 0.70) days in the control group. This is a mean difference (calculated from data) of -2.33 days (95% CI -2.66 to -2.0).
- The period in days that patients needed supplemental oxygen therapy was reported. The median period that patients received supplemental oxygen therapy was 8.2 days (IQR 7.0 - 10.3) in the intervention group and 13.5 days (IQR 10.3 to 16) in the control group.
- Main laboratory parameters, including WBC, PMN, LYM, CPR, PCT 0.55, IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10) at day-6 of treatment are reported. The medians (IQR) are provided. No differences between groups were reported.

Wang, Y (2020) also described that the chest CT scan absorption degree of the focus on day-1, day-7 and day-14 was better in the intervention group. One series of chest CTs for both groups is presented, no data or visual ratings are reported.

### **Viral clearance**

Viral clearance time in days was reported by Fang (2020).

In the general group, RT-PCR test result was negative after 17.6 (SD 4.9) days in the intervention group and after 18.7 (SD 7.7) days in the control group. This is a mean difference of -1.10 [95% CI - 5.00 to 2.80].

In the general group, RT-PCR test result was negative after 18.8 (SD 5.3) days in the intervention group and after 18.3 (SD 4.2) days in the control group. This is a mean difference of 0.50 [95% CI - 3.14 to 2.48].



### Level of evidence of the literature

The observational nature of the studies would imply a low level of evidence. In addition, the small number of participants and the inconsistency between outcome measures would downgrade the level of evidence to 'very low', hindering the possibility to draw conclusions based on these studies. Therefore, the level of evidence has not been assessed per outcome measure.

### Conclusions

#### *Mortality, severity of disease and viral clearance*

<b>No GRADE</b>	<p>We cannot conclude whether corticosteroid therapy is effective in patients with COVID-19 pneumonia/ARDS</p> <p><i>Sources: not applicable</i></p>
-----------------	--

### **Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling**

Op basis van studies in COVID-19 patiënten kan geen goede uitspraak worden gedaan over het gebruik van corticosteroïden in patiënten met een COVID-19 pneumonie/ARDS beeld. De literatuur over het gebruik van corticosteroïden in deze patiëntengroep is zeer beperkt. De gevonden studies waren retrospectief van aard, includeerden kleine aantallen patiënten en hebben veelal niet gecorrigeerd voor eventuele confounders.

De bewijskracht van de studies is niet gespecificeerd, gezien de beperkingen in de methodologische opzet van de gevonden studies. Er is behoefte aan kwalitatief goed opgezette studies, specifiek voor het onderzoeken van het effect van corticosteroïden op het beloop van pneumonie/ARDS dan wel virale klaring. Daarnaast zouden studies onderscheid moeten maken tussen de verschillende fases van COVID-19 pneumonie/ARDS (hyperinflammatoir vs. non-resolving ARDS).

De werkgroep zal overwegingen beschrijven vanuit de huidige kennis over het gebruik van corticosteroïden bij ARDS in de algemene IC-populatie en bij MERS/SARS-infectie. Aanvullend zullen overwegingen beschreven worden naar aanleiding van ervaringen met gebruik van corticosteroïden bij COVID-19 in de kliniek. Tot slot zal de werkgroep een standpunt formuleren aangaande het gebruik van corticosteroïden bij COVID-19 pneumonie/ARDS.

## Literatuurlijst

Fang, Xiaowei, et al. "Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-1." *The Journal of Infection* (2020).

Guan, Wei-jie, et al. "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." *New England journal of medicine* (2020).

Lu, Shuya, et al. "Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis." *medRxiv* (2020).

Schleicher, Gunter K., Warren Lowman, and Guy A. Richards. "Case study: a patient with asthma, Covid-19 pneumonia and cytokine release syndrome treated with corticosteroids and tocilizumab." *Wits Journal of Clinical Medicine 2. Special Issue 1* (2020): 47-52.

Shang, Jin, et al. "The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multi-centered, retrospective, observational study." (2020).

Wang, Dan, et al. "No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study." *medRxiv* (2020).

Wang, Yin, et al. "Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China." *medRxiv* (2020).

Wu, Chaomin, et al. "Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China." *JAMA internal medicine* (2020).

Zhou, Fei, et al. "Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study." *The Lancet* (2020).

**Table 1: Evidence table for intervention studies**

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Fang, 2020  Accepted March 24, 2020	<u>Type of study:</u> Retrospective, observational study  <u>Setting and country:</u> Branch of Anhui Provincial Hospital  <u>Funding and conflicts of interest:</u> Funding not reported; authors declared no conflicts of interest	<u>Inclusion criteria:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>confirmed COVID-19 infection</li> <li>admitted to the hospital</li> </ul> <u>Exclusion criteria:</u> not reported  <u>N total at baseline:</u> 78  Patients were divided into 'general group' and 'severe group'  <u>Important characteristics:</u> <b>General group (N=55):</b> <u>Age (mean ± SD):</u> I: (N=9): 40.2 ± 12.6 C:(N=46): 39.9 ± 15.5 <u>Male/N (%):</u> I: (N=9): 5 (55.6) C:(N=46): 22 (47.8) <u>ARDS n/N (%):</u> I: 0/9 C: 0/46  Groups comparable at baseline.  <b>Severe group (N=23):</b> <u>Age (mean ± SD):</u> I: (N=16): 60.6 ± 13.6 C: (N=7): 54.3 ± 15.4 <u>Male/N (%):</u> I: (N=16): 12 (75) C: (N=7): 5 (71.4) <u>ARDS n/N (%):</u> I: 8/16 (50%) C: 1/7 (14%) P=0.176 Groups comparable at baseline.	<b>General group:</b> Treatment + Corticosteroid: oral prednisolone (median hydrocortisone-equivalent dose, 237.5 mg/day (IQR, 206.3-300.0 mg/day) for a median duration of 7 days (IQR, 5.5-8.0 days)  <b>Severe group:</b> Treatment + Corticosteroid: intravenous prednisolone (median hydrocortisone-equivalent dose, 250.0 mg/day (IQR, 250.0-250.0 mg/day) for a median duration of 4.5 days (IQR, 3.5-5.8 days).	Treatment without corticosteroid therapy	<u>Length of follow-up:</u> Unclear  <u>Loss-to-follow-up:</u> n.a.: retrospective cohort study	<u>Virus clearance</u> <i>defined as time to SARS-CoV-2 RNA clearance (days), mean ± SD:</i>  <b>General group (N=55):</b> I: (N=9): 17.6 ± 4.9 C:(N=46): 18.7 ± 7.7 P=0.667  <b>Severe group (N=23):</b> I: (N=16): 18.8 ± 5.3 C:(N=7): 18.3 ± 4.2 P=0.84	<u>Remarks:</u> -this is a retrospective, observational study -due to differences in baseline characteristics (more severe patients were treated with corticosteroids, leading to differences between groups regarding e.g. age, comorbidities and laboratory findings), patients were divided into a general and a severe group with separate data analysis.  <u>Authors conclusion:</u> <i>[after summarizing another retrospective study]</i> In conclusion, low-dose corticosteroid therapy may not delay viral clearance in patients with COVID-19; however, this still needs to be confirmed by well-designed and large-scale RCTs with a longer follow-up duration.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Lu, 2020 Preprint, not peer-reviewed April 11, 2020	<p><b>Type of study:</b> Retrospective study</p> <p>Both cohort analysis and case-control study were conducted. The results are included in this Table separately.</p> <p><b>Setting and country:</b> Inclusion Jan 25-Feb 25, 2020; Tongji hospital in Wuhan, China China</p> <p><b>Funding and conflicts of interest:</b></p>	<p><b>Inclusion criteria:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>patients with confirmed infection of SARS-CoV2</li> <li>age <math>\geq 20</math> years</li> <li>critically ill</li> <li>complete medical records</li> <li>treated with etiological antiviral agents</li> </ul> <p>Critically ill defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>admitted to IC wards and required mechanical ventilation (invasive or non-invasive),</li> <li>or with ARDS (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <math>\leq 300</math>mmHg; when PaO<sub>2</sub> is not available, SpO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> <math>\leq 315</math> suggests ARDS),</li> <li>or sepsis with acute organ dysfunction</li> </ul> <p><b>Exclusion criteria:</b> Not specified</p> <p><b>Cohort study analysis: (groups not comparable)</b> <b>N total at baseline:</b> 244 I: 151 C: 93 <b>Age, median (IQR):</b> I: 64 (53-71) C: 59 (47-69) p=0.09 <b>Sex, male n/N (%):</b> I: 83/151 (55%) C: 45/93 (48%) P=0.39 <b>ARDS, n/N (%)</b> I: 81/151 (54%) C: 6/93 (7%) P&lt;.01 Also more septic shock, myocardial damage, AKI, DIC and liver injury in intervention group</p>	<p>Antiviral therapy (e.g., oseltamivir, arbidol, lopinavir/ritonavir, ganciclovir, interferon-<math>\alpha</math>) + adjuvant corticosteroid treatment (hydrocortisone-equivalent dosage range: 100-800mg/d)</p> <p>All preparations were converted to hydrocortisone - equivalent doses (methylprednisolone 1:5, dexamethasone 1:25)</p>	<p>Antiviral therapy (e.g., oseltamivir, arbidol, lopinavir/ritonavir, ganciclovir, interferon-<math>\alpha</math>)</p>	<p><b>Length of follow-up:</b> 28 days</p> <p><b>Loss-to-follow-up:</b> n.a.</p>	<p><b>Cohort study analysis:</b> <b>Administration duration of corticosteroid treatment</b> Median (IQR): 8 (4-12) days.</p> <p><b>Cohort study analysis:</b> <b>Mortality</b> <i>defined as 28-day mortality after admission; based on multivariate model;</i> <i>-adjusted for major mortality-associated variables and propensity score:</i> corticosteroid treatment was independent from overall mortality; OR: 1.05; 95% CI: -1.92-2.01</p> <p><i>- adjusted for presence of dyspnea in 147/244 (60%), and ARDS 87/244 (36%) patients:</i> corticosteroid treatment was not significantly associated with increased 28-day mortality (both, P&gt;0.3)</p> <p><b>Matched case-control study:</b> <b>Mortality</b> <i>Defined as 28-day mortality after admission, n/N (%)</i> I: 12/31 (39%) C: 5/31 (16%) P=0.09 Risk difference [95% CI] =0.23 [0.01, 0.44]</p>	<p><b>Remarks:</b> This is a retrospective analysis and not a RCT. Propensity score matching can adjust for known confounders only. True randomization also adjusts for unknown confounders. Results should therefore be interpreted with caution.</p> <p><b>Authors conclusion:</b> Our investigation indicated that addition of adjuvant corticosteroid therapy to standard antiviral treatment of critically ill patients with COVID-19 was not associated with the 28-day mortality, which means limited effect of corticosteroid therapy could pose to overall survival of such disease. Additionally, we observed that increased corticosteroids dosage was associated with elevated mortality risk, suggesting prudent dosage of corticosteroid should be promoted when necessary. Altogether, abuse of corticosteroids is highly opposed, and this study provided evidence that low-dose corticosteroids within effective limits may be</p>

		<p><b>Matched case-control study (groups comparable)</b> (propensity score matching analysis):  <u>N total at baseline:</u> 62  I: 31  C: 31  <u>Age, median (IQR):</u>  I: 57 (51-69)  C: 58 (50-67)  p=0.98  <u>Sex, male n/N (%):</u>  I: 16/31 (52%)  C: 16/31 (52%)  P=1  <u>ADRS, n/N (%)</u>  I: 12/31 (39%)  C: 6/31 (19%)  P=.16</p> <p>Groups comparable at baseline</p>				<p><u>Mortality risk</u>  <i>Adjusted for administration duration</i>  Elevated mortality risk in matched cases (P=0.003) every 10mg increase in hydrocortisone dosage was associated with additional 4% mortality risk (adjusted HR: 1.04, 95% CI: 1.01-1.07).</p> <p><u>Survival probability</u>  <i>No data, Figure only:</i>  No statistical difference  P=0.17</p>	recommended for critically ill patients with COVID-19 under certain circumstances_
Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Wang D, 2020</p> <p>Preprint, not peer-reviewed</p> <p>April 24, 2020</p>	<p><u>Type of study:</u> Retrospective cohort study</p> <p><u>Setting:</u> The Third People's Hospital of Hubei Province</p> <p><u>Country:</u> China</p> <p><u>Source of funding:</u> No funding.</p> <p><u>Conflicts of interest:</u> The authors have declared that no competing interest exists.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> people aged &gt;18 years old with laboratory (PT-PCR) confirmed COVID-19 infection, admitted to the hospital between January 18<sup>th</sup>, and February 28<sup>th</sup>, 2020.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> patients transferred to other hospitals or with no abnormal radiological findings.</p> <p><u>N total at baseline:</u> 115 (73 corticosteroid group, 42 non-corticosteroid group)</p> <p><u>Important characteristics:</u></p> <p><u>Age (range):</u>  Corticosteroid: 61(42-68)  Non-corticosteroid: 51(34-65)</p>	<p><b>Corticosteroid:</b>  73 cases received corticosteroid of various dosages. Of these, 31 were non-critical cases and 42 were critical.</p>	<p><b>Non-corticosteroid:</b>  42 cases did not receive corticosteroids. It is not described how many were critical/non-critical.</p>	<p><u>Length of follow-up:</u>  Follow-up time was counted until the occurrence of either mortality or intensive care unit submission.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u>  Not applicable (retrospective study)</p>	<p><u>Adverse outcome (mortality or intensive care submission):</u>  Corticosteroid: 24/73 (32.9%)  Non-corticosteroid: 5/42 (11.9%)  P=0.013</p> <p>Risk difference [95% CI] =0.21 [0.06, 0.36]</p>	<p><u>Remarks:</u>  The results can be biased by incomparable baseline cohorts, or unknown confounders.</p> <p><u>Author's conclusion:</u>  "No evidence suggests that adult patients with COVID-19 will benefit from corticosteroids in this study. Considering the severe complications triggered by glucocorticosteroid such as psychosis, viraemia, diabetes and avascular necrosis, the patients might be more likely to be harmed with such treatment. More studies</p>

		<p><u>Male/N (%)</u>: Corticosteroid: 37/73 (50.7%) Non-corticosteroid: 21(50%)</p> <p><u>Comorbidities No. (%)</u>: Corticosteroid: 34(46.6%) Non-corticosteroid: 11(26.2%)</p> <p><i>“The corticosteroid group had more comorbidities, lower lymphocyte count and higher LDH. A multivariate analysis was performed to adjust for the confounding effect of disease severity.”</i></p>					are need to evaluate the clinical curative effect, as well as the appropriate dosages and duration of corticosteroid treatment in COVID-19.”
Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
<p>Wang Y, 2020</p> <p>Preprint, not peer-reviewed</p> <p>March 12, 2020</p>	<p><u>Type of study</u>: Retrospective single center observational study</p> <p><u>Setting and country</u>: Jan 20 - Feb 25, 2020; Wuhan Union Hospital, China</p> <p><u>Funding and conflicts of interest</u>: Funding not reported; no conflicts reported.</p>	<p><u>Inclusion criteria</u>: Patients with severe, confirmed COVID-19, pneumonia, meeting any of the following criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>respiratory distress, respiratory rate/min<math>\geq</math>30;</li> <li>in the resting state, means oxygen saturation <math>\leq</math>93%;</li> <li>arterial blood oxygen partial pressure/oxygen concentration<math>\leq</math>300mmHg (1mmHg = 0.133kPa)</li> <li>other conditions such as age &gt;60y, with complication of hypertension, diabetes, coronary disease, cancer, pulmonary heart disease, structural lung disease and immunosuppressed individuals</li> </ul> <p><u>Exclusion criteria</u>: Not reported</p> <p><u>N total at baseline</u>: 46 I: 26</p>	<p>Standard care, including: oxygen therapy, antiviral therapy (a-interferon, Kaletra [lopinavir/ritonavir]), Immune-enhancement therapy (thymosin), prevention of bacterial infection, relieving cough eliminating phlegm and nutritional support</p> <p>+ corticosteroids (1-2mg/kg/d for 5-7 days via intravenous injection)</p>	<p>Standard care, including: oxygen therapy, antiviral therapy (a-interferon, Kaletra [lopinavir/ritonavir]), Immune-enhancement therapy (thymosin), prevention of bacterial infection, relieving cough eliminating phlegm and nutritional support</p>	<p><u>Length of follow-up</u>: Not reported; short-term outcome</p> <p><u>Loss-to-follow-up</u>: n.a.</p> <p><u>Cured and discharged</u>: 43/46 (93.5%)</p> <p><u>Deceased</u> 3/46 (5.4%); 2 in the intervention, 1 in the control group. -male, 89y, end stage prostate cancer, multiple organ failure -female, 51y, diabetic foot and gangrene -male, 49y, respiratory failure</p>	<p><u>Clinical improvement</u> <i>Defined as number of days from onset treatment to normalization body temp, mean<math>\pm</math>SD:</i> I: 2.06<math>\pm</math>0.28 C: 4.39<math>\pm</math>0.70 P=0.010 Mean difference [95% CI]: -2.33 [-2.66, -2.00]</p> <p><i>Defined as interval (days) supplemental oxygen therapy, median (IQR):</i> I: 8.2 days (7.0 - 10.3) C: 13.5 days (10.3 to 16) P&lt;0.001</p> <p><i>Defined as main laboratory parameters at day-6 of treatment (WBC, PMN, LYM, CPR, PCT 0.55, IL-2, IL-4, IL-6 and IL-10, median (IQR) available):</i></p>	<p><u>Remarks</u>: This is a retrospective, observational study</p> <p><u>Authors conclusion</u>: Our data indicate that in patients with severe COVID-19 pneumonia, early, low-dose and short-term application of corticosteroid was associated with a faster improvement of clinical symptoms and absorption of lung focus.</p>

		<p>C: 20  <u>Age, median (IQR):</u>  I: 54y (48 - 63)  C: 53y (48 - 63)  p=0.916  <u>Sex, male n/N (%)</u>:  I: 16/26 (62%)  C: 10/20 (50%)  P=0.434</p> <p>Groups comparable at baseline.  <i>Comorbidities, clinical and laboratory parameters at baseline all comparable, except respiratory frequency per minute: higher in intervention group.</i></p>				<p>No differences between groups</p> <p><i>Defined as chest CT scan absorption degree of the focus on day-1, day-7 and day-14 (no data or visual rating; images chest CT scan available):</i>  significantly better in the intervention group</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

**Table 2: Risk of bias table for intervention studies**

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? <sup>1</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? <sup>2</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? <sup>3</sup>  (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? <sup>4</sup>  (unlikely/likely/unclear)
Fang, 2020	Unlikely Note: baseline characteristics were generally balanced across two groups	Unclear Note follow-up length was not defined and described.	Unlikely Note: outcomes were clearly defined	Likely Note: confounders were not taken into account.
Lu, 2020	Unlikely Note: baseline characteristics were not comparable in the cohort analysis. In addition, a matched case-control analysis was performed.	Unlikely Note: retrospective study; follow-up period was defined (28-days)	Unlikely Note: outcomes were clearly defined	Unclear Note: analyses adjusted for several possible confounders; unclear whether other confounders could be of importance (e.g. demographics, onset of symptoms, phase of administration of corticosteroids)
Wang D, 2020	Likely Note: The corticosteroid group had more comorbidities, lower lymphocyte count and higher LDH.	Unclear Note follow-up length was not defined and described.	Likely Note: no distinction was made between mortality or admission to ICU.	Unlikely Note: A multivariate analysis was performed to adjust for the confounding effect of disease severity.
Wang Y, 2020	Unlikely Note: Comorbidities, clinical and laboratory parameters at baseline all comparable, except respiratory frequency per minute: higher in intervention group.	Unclear Note follow-up length was not defined and described.	Unlikely Note: outcomes were clearly defined	Likely Note: Data were analysed separately for general and severe groups. Analyses not adjusted for possible confounders

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has "soft" (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.



**Table 3: Study characteristics and author's conclusion from retrospective and case studies.**

Study reference	Study characteristics	Author's conclusion
<p><u>Author:</u> Zhou, 2020</p> <p><u>Title:</u> Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study</p> <p><u>Date:</u> March 11, 2020</p> <p><u>Status:</u> Peer-reviewed (Published)</p>	<p><u>Type of study:</u> Retrospective, multicentre cohort study (n = 191)</p> <p><u>Aim of the study:</u> The initial aim of the study was to explore the risk factors associated with in-hospital death.</p>	<p><u>Authors conclusion/remarks:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-In particular, older age, d-dimer levels greater than 1 µg/mL, and higher SOFA score on admission were associated with higher odds of in-hospital death.</li> <li>-Lack of effective antivirals, inadequate adherence to standard supportive therapy, and high-dose corticosteroid use might have also contributed to the poor clinical outcomes in some patients.</li> </ul>
<p><u>Author:</u> Shang, 2020</p> <p><u>Title:</u> The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: Multi-Centered, Retrospective, Observational Study</p> <p><u>Date:</u> March 03, 2020</p> <p><u>Status:</u> Preprint (research has not been peer-reviewed)</p>	<p><u>Type of study:</u> Retrospective, multicentre cohort study (n = 416)</p> <p><u>Aim of the study:</u> To explore the use of corticosteroid in different patient groups and the timing of their treatment, committing to provide new testimony for the clinical remedy of COVID-19.</p>	<p><u>Authors conclusion:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Corticosteroid therapy, γ-globulin and invasive ventilation were more frequently used in death group.</li> <li>-Patients with lower lymphocyte counts were more likely to be given corticosteroids.</li> <li>-After corticosteroid therapy, lymphocytes of survivors revived and a longer hospitalization was observed, which was more likely to be the severity of disease. However, for death patients, lymphocytes remained unchanged after corticosteroid treatment.</li> <li>-The recovery of lymphocyte counts and temperature after corticosteroid treatment may be used as predictors of prognosis of patients with COVID-19.</li> </ul>

Study reference	Study characteristics	Author's conclusion
<p><b>Author:</b> Guan, 2020</p> <p><b>Title:</b> Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China.</p> <p><b>Date:</b> Feb 28, 2020</p> <p><b>Status:</b> Peer-reviewed (Published)</p>	<p><b>Type of study:</b> Retrospective, descriptive study (n = 1099)</p> <p><b>Aim of the study:</b> To describe clinical characteristics of the COVID-19 affected patients, using data from 552 hospitals in China</p>	<p><b>Authors conclusion:</b> During the initial phase of the Covid-19 outbreak, the diagnosis of the disease was complicated by the diversity in symptoms and imaging findings and in the severity of disease at the time of presentation.</p> <p><b>Information regarding corticosteroids:</b> -Systemic glucocorticoids were more often administered to patients with severe disease compared with non-severe disease (44.5% vs. 13.7%).</p> <p>-Of the patients that received systemic glucocorticoids (n=204), 33 (16.2%) were admitted to the ICU, 17 (8.3%) underwent invasive ventilation, and 5 (2.5%) died.</p>
<p><b>Author:</b> Wu, 2020</p> <p><b>Title:</b> Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China</p> <p><b>Date:</b> March 13, 2020</p> <p><b>Status:</b> Peer-reviewed (Published)</p>	<p><b>Type of study:</b> Retrospective, descriptive study (n = 201)</p> <p><b>Aim of the study:</b> To describe the clinical characteristics and outcomes in patients with COVID-19 pneumonia who developed acute respiratory distress syndrome (ARDS) or died.</p>	<p><b>Authors conclusion:</b> Older age was associated with greater risk of development of ARDS and death likely owing to less rigorous immune response. Although high fever was associated with the development of ARDS, it was also associated with better outcomes among patients with ARDS. Moreover, treatment with methylprednisolone may be beneficial for patients who develop ARDS.</p> <p><b>Information regarding corticosteroids:</b> -62/201 (30.8) patient received corticosteroid therapy (methylprednisolone, MP)</p> <p>-Patients who developed ARDS were more likely to be treated with MP than patients that did not develop ARDS</p> <p>-Patients who received MP treatment appear to have been sicker than patients who did not receive it (higher proportion classified into higher grade Pneumonia Severity Index)</p> <p>-Among the patients with ARDS, 23/50 (46%) of those who received MP treatment and 21/34 (62%) of those who did not receive MP treatment, died.</p>
<p><b>Author:</b> Schleischer, 2020</p> <p><b>Title:</b> Case study: a patient with asthma, Covid-19 pneumonia and cytokine release syndrome treated with corticosteroids and tocilizumab</p> <p><b>Date:</b> April 20, 2020</p> <p><b>Status:</b> Peer-reviewed (Published)</p>	<p><b>Type of study:</b> Case study (n = 1)</p> <p><b>Aim of the study:</b> To describe a case of a patient with COVID-19 infection, progressive pneumonia, development of a hyperinflammatory state and cytokine release syndrome (CRS) who was successfully treated with steroids and tocilizumab.</p>	<p><b>Authors conclusion:</b> -This case study of severe COVID-19 pneumonia and CRS illustrates some of the diagnostic and therapeutic challenges and controversies regarding the management of this novel and complex infection.</p> <p>-Meticulous monitoring for and early treatment of the hyperinflammatory phase of the disease may be crucial in preventing progression to severe ARDS, MODS and death.</p>

Zoekverantwoording

PubMed

Search	Query	Items found
<a href="#">#14</a>	Search #6 NOT #13	<a href="#">331</a>
<a href="#">#13</a>	Search #10 OR #11 OR #12	<a href="#">219</a>
<a href="#">#12</a>	Search #6 AND #9	<a href="#">212</a>
<a href="#">#11</a>	Search #6 AND #8	<a href="#">19</a>
<a href="#">#10</a>	Search #6 AND #7	<a href="#">10</a>
<a href="#">#9</a>	Search "Epidemiologic Studies"[Mesh] OR cohort[tiab] OR (case[tiab] AND (control[tiab] OR controll*[tiab] OR comparison[tiab] OR referent[tiab])) OR risk[tiab] OR causation[tiab] OR causal[tiab] OR "odds ratio"[tiab] OR etiol*[tiab] OR aetiol*[tiab] OR "natural history"[tiab] OR predict*[tiab] OR prognos*[tiab] OR outcome[tiab] OR course[tiab] OR retrospect*[tiab]	<a href="#">6580275</a>
<a href="#">#8</a>	Search ((random*[tiab] AND (controlled[tiab] OR control[tiab] OR placebo[tiab] OR versus[tiab] OR vs[tiab] OR group[tiab] OR groups[tiab] OR comparison[tiab] OR compared[tiab] OR arm[tiab] OR arms[tiab] OR crossover[tiab] OR cross-over[tiab])) AND (trial[tiab] OR study[tiab])) OR ((single[tiab] OR double[tiab] OR triple[tiab]) AND (masked[tiab] OR blind*[tiab]))	<a href="#">725068</a>
<a href="#">#7</a>	Search ("Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR meta syntheses*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta ethnograph*[tiab] OR metaethnograph*[tiab] OR meta summar*[tiab] OR metasummar*[tiab] OR meta-aggregation[tiab] OR metareview[tiab] OR meta-review[tiab] OR overview of reviews[tiab] OR ((systematic*[ti] OR scoping[ti] OR umbrella[ti] OR meta-narrative[ti] OR metanarrative[ti] OR evidence based[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti])) OR ((evidence[ti] OR narrative[ti] OR metanarrative[ti] OR qualitative[ti]) AND synthesis[ti]) OR systematic review[pt] OR prisma[tiab] OR preferred reporting items[tiab] OR quadas*[tiab] OR systematic review*[tiab] OR systematic literature[tiab] OR structured literature search[tiab] OR systematic overview*[tiab] OR scoping review*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR mapping review*[tiab] OR systematic mapping[tiab] OR evidence syntheses*[tiab] OR narrative synthesis[tiab] OR metanarrative synthesis[tiab] OR research synthesis[tiab] OR qualitative synthesis[tiab] OR realist synthesis[tiab] OR realist review[tiab] OR realist evaluation[tiab] OR systematic qualitative review[tiab] OR mixed studies review[tiab] OR mixed methods synthesis[tiab] OR mixed research synthesis[tiab] OR quantitative literature review[tiab] OR systematic evidence review[tiab] OR evidence-based review[tiab] OR comprehensive literature search[tiab] OR integrated review*[tiab] OR integrated literature review[tiab] OR integrative review*[tiab] OR integrative literature review*[tiab] OR structured literature review*[tiab] OR systematic search and review[tiab] OR meta-narrative review*[tiab] OR metanarrative review[tiab] OR systematic narrative review[tiab] OR systemic review[tiab] OR systematized review[tiab] OR systematic research synthesis[tiab] OR bibliographic*[tiab] OR hand-search*[tiab] OR handsearch*[tiab] OR manual search*[tiab] OR searched manually[tiab] OR manually searched[tiab] OR journal database*[tiab] OR review authors independently[tiab] OR reviewers independently[tiab] OR independent reviewers[tiab] OR independent review authors[tiab] OR electronic database search*[tiab] OR (study selection[tiab] AND data extraction[tiab]) OR (selection criteria[tiab] AND data collection[tiab]) OR	<a href="#">340829</a>

Search	Query	Items found
	<p>(selection criteria[tiab] AND data analysis[tiab]) OR (evidence acquisition[tiab] AND evidence synthesis[tiab]) OR (pubmed[tiab] AND embase[tiab]) OR (medline[tiab] AND embase[tiab]) OR (pubmed[tiab] AND cochrane[tiab]) OR (medline[tiab] AND cochrane[tiab]) OR (embase[tiab] AND cochrane[tiab]) OR (pubmed[tiab] AND psycinfo[tiab]) OR (medline[tiab] AND psycinfo[tiab]) OR (embase[tiab] AND psycinfo[tiab]) OR (cochrane[tiab] AND psycinfo[tiab]) OR (pubmed[tiab] AND web of science[tiab]) OR (medline[tiab] AND web of science[tiab]) OR (embase[tiab] AND web of science[tiab]) OR (psycinfo[tiab] AND web of science[tiab]) OR (cochrane[tiab] AND web of science[tiab]) OR ((literature[ti] OR qualitative[ti] OR quantitative[ti] OR integrated[ti] OR integrative[tiab] OR rapid[ti] OR short[ti] OR critical*[ti] OR mixed stud*[ti] OR mixed method*[ti] OR focused[ti] OR focussed[ti] OR structured[ti] OR comparative[ti] OR comparitive[ti] OR evidence[ti] OR comprehensive[ti] OR realist[ti]) AND (review*[ti] OR overview*[ti]) AND (literature search[tiab] OR structured search[tiab] OR electronic search[tiab] OR search strategy[tiab] OR gray literature[tiab] OR grey literature[tiab] OR Review criteria[tiab] OR eligibility criteria[tiab] OR inclusion criteria[tiab] OR exclusion criteria[tiab] OR predetermined criteria[tiab] OR included studies[tiab] OR identified studies[tiab] OR (systematic search[tiab] AND literature[tiab]) OR strength of evidence[tiab] OR citation*[tiab] OR references[tiab] OR database search*[tiab] OR electronic database*[tiab] OR data base search*[tiab] OR electronic data-base*[tiab] OR search criteria[tiab] OR study selection[tiab] OR data extraction[tiab] OR methodological quality[tiab] OR methodological characteristics[tiab] OR methodologic quality[tiab] OR methodologic characteristics[tiab])) OR ((literature review[tiab] OR literature search*[tiab]) AND (structured search[tiab] OR electronic search[tiab] OR Search strategy[tiab] OR gray literature[tiab] OR grey literature[tiab] OR review criteria[tiab] OR eligibility criteria[tiab] OR inclusion criteria[tiab] OR exclusion criteria[tiab] OR predetermined criteria[tiab] OR included studies[tiab] OR identified studies[tiab] OR (systematic search[tiab] AND literature[tiab]) OR strength of evidence[tiab] OR citation*[tiab] OR references[tiab] OR database search*[tiab] OR electronic database*[tiab] OR data base search*[tiab] OR electronic data-base*[tiab] OR search criteria[tiab] OR study selection[tiab] OR data extraction[tiab] OR methodological quality[tiab] OR methodological characteristics[tiab] OR methodologic quality[tiab] OR methodologic characteristics[tiab]))) NOT ("Comment" [Publication Type] OR "Letter" [Publication Type]) NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])</p>	
#6	Search #5 NOT #3	<a href="#">550</a>
#5	Search #1 AND #4	<a href="#">644</a>
#4	<p>Search ("Severe Acute Respiratory Syndrome"[Mesh] OR "SARS Virus"[Mesh] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez]) OR (ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR sars*[tiab] OR severe acute respiratory syndrome[tiab] OR sudden acute respiratory syndrome[tiab] OR mers[tiab] OR middle east respiratory syndrome[tiab])</p>	<a href="#">19833</a>
#3	Search #1 AND #2	<a href="#">94</a>

Search	Query	Items found
<a href="#">#2</a>	Search ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemy[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])	<a href="#">6372</a>
<a href="#">#1</a>	Search corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR fluticason*[tiab] OR triamcinolon*[tiab] OR budesonid*[tiab] OR mometason*[tiab] OR dexamethason*[tiab] OR flunisolide[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR (((("Anti-Inflammatory Agents"[Mesh:noexp]) OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action]) OR ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh])) OR ("Anti-Inflammatory Agents"[Mesh:noexp]) OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action])) NOT ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh])) OR "Steroids"[Mesh] OR steroid*[tiab] OR "Adrenal Cortex Function Tests"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones" [Pharmacological Action]	<a href="#">1288876</a>

## Embase

No.	Query	Results
#16	#7 NOT #15	311
#15	#12 OR #13 OR #14	202
#14	#7 AND #11	131
#13	#7 AND #10	91
#12	#7 AND #9	19
#11	'major clinical study'/de OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR 'prospective study'/de OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (observational NEAR/1 (study OR studies)) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)	5214188
#10	('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it	2378435
#9	('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR	487813

No.	Query	Results
	((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	
#8	#6 NOT #7	156
#7	#6 NOT ('conference abstract'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)	513
#6	#5 NOT #3	669
#5	#1 AND #4	772
#4	('sars coronavirus'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome'/exp OR 'middle east respiratory syndrome coronavirus'/exp OR (('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw OR 19:ti,ab,kw OR 2019:ti,ab,kw OR epidem*:ti,ab,kw OR pandem*:ti,ab,kw)) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py OR ncov:ti,ab,kw OR 2019ncov:ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR sars*:ti,ab,kw OR cov2:ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome':ti,ab,kw OR 'sudden acute respiratory syndrome':ti,ab,kw OR mers:ti,ab,kw OR 'middle east respiratory syndrome':ti,ab,kw)	20360
#3	#1 AND #2	103
#2	((('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*':ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR (('coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*':ti,ab,kw OR 'corona virus*':ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py	5045
#1	'corticosteroid'/exp OR corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR beclomethason*:ti,ab,kw OR fluticason*:ti,ab,kw OR triamcinolon*:ti,ab,kw OR budesonid*:ti,ab,kw OR mometason*:ti,ab,kw OR dexamethason*:ti,ab,kw OR flunisolide:ti,ab,kw OR ciclesonide:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone':ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormones':ti,ab,kw	1028665

## WHO

tw:(corticosteroid) 22

## Google Scholar

Corticosteroid (corona OR covid) 14