



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

# Leidraad

## Corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19



## **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>4</b>
<b>Aanbevelingen .....</b>	<b>9</b>
<b>Stroomschema .....</b>	<b>11</b>
<b>Literatuur.....</b>	<b>12</b>

## Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep is samengesteld om een leidraad te formuleren rondom het gebruik van corticosteroiden bij COVID-19 met een 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, en partijen meegelezen en op enig moment input geleverd:

- Corine Geurts van Kessel, klinisch viroloog, Erasmus Medisch Centrum
- Bart Rijnders, internist-infectioloog, Erasmus Medisch Centrum
- Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie - Commissie Kwaliteitsdocumenten & Sectie Intensive Care
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
- Nederlandse Vereniging voor Intensive Care
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie

### 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 grootste 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. De ontwikkeling van deze leidraad is afgestemd met de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid.

### 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 29 oktober 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 worden vaak in het ziekenhuis behandeld vanwege een pneumonie met extra zuurstofbehoefte en soms uiteindelijk een ARDS-achtig 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 met een pneumonie-/ARDS beeld.

### Totstandkoming leidraad corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19

Voor deze leidraad is een systematische literatuursearch uitgevoerd. Deze leidraad is tot stand gekomen op basis van de snel groeiende COVID-19 literatuur, aangevuld met theoretische overwegingen. Aanvullend zijn ervaringen met gebruik van corticosteroiden bij patiënten met een COVID-19 in de kliniek meegenomen. De werkgroep heeft de aanbevelingen voor het gebruik van corticosteroiden in verschillende fasen van COVID-19 met pneumonie/ARDS nader gespecificeerd op basis van de huidige kennis van het beloop van COVID-19 en (mogelijke) aard van de onderliggende longpathologie.

Dit document gaat niet over het al dan niet continueren van steroïden bij een onderliggende ziekte en/of starten van steroïden bij bv exacerbatie van een bronchus-obstructieve ziekte zoals astma/COPD. Ook het gebruik van andere immunosuppressiva bij COVID-19 zal in deze leidraad niet worden geadresseerd.

De werkgroep heeft er zorg voor gedragen dat de aanbevelingen in dit document consistent zijn met de aanbevelingen voor corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19 zoals beschreven in de leidraad 'Medicamenteuze behandeling voor patiënten met COVID-19 (infectie met SARS-CoV-2)' van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid.

## Overwegingen

### Literatuur corticosteroiden en COVID-19

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten bij behandeling met corticosteroiden versus behandeling zonder corticosteroiden in matig-ernstig- tot ernstig zieke COVID-19 patiënten. Er zijn 7 gerandomiseerde trials gevonden die deze vergelijking maakten.

Mortaliteit en aanvullende klinische uitkomsten zijn gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. Het gepoolde effect en de studies per middel samengenomen wijzen dezelfde kant op. De van de 7 trials gepoolde resultaten laten een verlaging van de 28-dagen mortaliteit van 41 naar 33% zien in de met corticosteroiden behandelde groep. Het behandel-effect lijkt uitsluitend aanwezig bij patiënten met extra zuurstofbehoefte, waarbij het nog niet duidelijk is welke parameters bepalend zijn voor het beste effect van behandeling. Binnen de groepen per middel waren de resultaten inconsistent en laten met name de twee kleinere studies een breed betrouwbaarheidsinterval zien. Het gepoolde effect overschrijdt de grens voor klinische relevantie. Hierdoor komt de bewijskracht uit op een laag niveau. De 28-dagen mortaliteit lijkt lager na behandeling met corticosteroiden in vergelijking met behandeling zonder corticosteroiden in de matig-ernstig tot ernstig zieke COVID-19 patiënten, waarbij het effect in

de laatste groep, de groep met invasieve beademing, in de RECOVERY trial het grootst leek. Toekomstige grotere studies en consistentie tussen de middelen zijn nodig om bij te dragen aan de bewijskracht van het gevonden effect.

De definitie voor *serious adverse events* varieerde tussen de studies. Aanvullend waren de resultaten inconsistent tussen studies en overschreden de betrouwbaarheidsintervallen van de individuele studies de grenzen voor klinische relevantie. Hierdoor komt de bewijskracht uit op een zeer laag niveau. Het is onduidelijk of behandeling met corticosteroïden in vergelijking met behandeling zonder corticosteroïden resulteert in minder of meer *serious adverse events* in matig-ernstig tot ernstig zieke COVID-19 patiënten. Er is behoefte aan consistentie tussen de definitie van *serious adverse events* in toekomstige studies. De belangrijke uitkomstmaat *virale klaring* werd niet beschreven in de gevonden literatuur.

Zie de systematische review voor verdere toelichting en details.

### **Overwegingen per fase in beloop COVID-19**

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

#### Fase 1: milde ziekte

In de milde fase van ziekte is de gedachte dat de ziekteverschijnselen vooral het gevolg zijn van de virusinfectie zelf. Deze fase wordt gekenmerkt door algeheel ziekzijn, met milde symptomen zoals koorts, hoesten, hoofdpijn en diarree. Deze fase gaat nog niet gepaard met een hypoxemie waarvoor in veel gevallen opname in het ziekenhuis noodzakelijk zou zijn. Beeldvorming van de longen toont vaak geen afwijkingen of geringe voor COVID-19 kenmerkende perifere consolidaties en matglasveranderingen.

Bij milde ziekte is er geen rol voor corticosteroïden bij behandeling van COVID-19 en zijn er geen argumenten en of wetenschappelijke onderbouwing voor het starten van corticosteroïden. In principe klaart het lichaam de virale infectie zelf. Naast de bekende bijwerkingen van behandeling met corticosteroïden is er binnen de werkgroep consensus dat behandeling met corticosteroïden 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/kenmerken in deze fase zijn toenemende dyspnoe en progressieve hypoxemie en respiratoir falen. Het beeldvormend onderzoek laat in de klassieke gevallen toename van perifere consolidaties zien. Overige klinische signalen zijn een toename van het CRP, D-dimeer waarde en LDH. De toegenomen afwijkingen zijn mogelijk voor een groot deel het resultaat van de overmatige afweerreactie van het lichaam, waarbij het afbeeldend (CT) 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 lijkt deze fase te worden gekenmerkt door de zogenaamde "cytokine storm" die de ontstekingsverschijnselen snel doet toenemen. Er is een sterk verhoogde kans op respiratoir falen en IC-opname met noodzaak tot beademing. Er is in alle gevallen extra zuurstofbehoefte waaraan soms nog kan worden voldaan door het gebruik van extra zuurstof via een neusslang, masker of high flow nasal cannula (bv Optiflow). Bij opname op de IC gevolgd door invasieve beademing is er in deze fase nog sprake van een normale longcompliantie. Met betrekking tot de behandeling tijdens de progressieve

verslechtering in fase twee is er sterke belangstelling voor immuunsuppressie als onderdeel van de therapie. Het wordt inmiddels, afgaand op de meest recente literatuur, steeds duidelijker 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), een plaats is voor het inzetten van corticosteroiden (zie aanbevelingen en stroomdiagram).

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

In deze fase is het klinische beeld divers. Er zijn vele patiënten die succesvol van de beademing komen 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. Soms zijn deze patiënten in de hieraan voorafgaande fase (fase 2) al behandeld met steroïden, zodat de vragen ontstaan wat de oorzaak van niet-opknappen is (nieuw probleem, te lage dosis steroïden of te kort?, ziekte die ongevoelig is voor steroïden) en wat daarna dan de beste therapie is. In veel klinieken werd bij deze patiëntencategorie eerder voor een hogere dosering corticosteroiden gekozen, hoewel de wetenschappelijke onderbouwing daarvoor gering te noemen is.

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 bij COVID-19 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 bij 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, al betreft dit patiënten die niet behandeld waren met 10 dagen dexamethason.

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. Het is ook nog niet geheel duidelijk of een ARDS bij COVID-19 als een aparte entiteit moeten worden gezien, of dat hierbij de zelfde overwegingen gelden als bij andere oorzaken van een ARDS. 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 COVID-19-geassocieerde pulmonale Aspergillosis (CAPA) is geen harde contra-indicatie voor corticosteroiden. Er wordt geadviseerd om dan de Aspergillus ook te behandelen naast de behandeling met steroïden. 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 onder corticosteroiden een therapeutische dosering acyclovir/ganciclovir te starten.

De verschillende fasen van de COVID-19 met een 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 sluitende adviezen worden gegeven, maar hebben we de aanbevelingen gebaseerd op de huidige beschikbare literatuur. Vooralsnog lijkt het soort steroïde niet van wezenlijk belang, hoewel de meeste klinieken thans dexamethason in het behandelingsprotocol hebben gezet, afgaande op de RECOVERY trial resultaten. Tevens is het nog onduidelijk of er parameters zijn aan te wijzen die gebruikt kunnen worden om het effect van corticosteroiden te voorspellen.

### **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 de negatieve effecten van corticosteroid-behandeling bij SARS bestaan twijfels.

#### *Invasieve pulmonale aspergillose*

Behandeling met hoge dosis corticosteroiden is een risicofactor voor het ontstaan van invasieve pulmonale aspergillose (IPA) (Kaufman, 2019; SWAB Richtlijn Invasieve schimmelinfecties). Dit wordt ook gezien bij intensive care (IC) patiënten die voor of tijdens hun verblijf op de IC corticosteroiden krijgen. Recent is gevonden dat bij patiënten met influenza het risico op IPA verhoogd is en zeker bij 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 (Influenza geassocieerde pulmonale aspergillose), 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

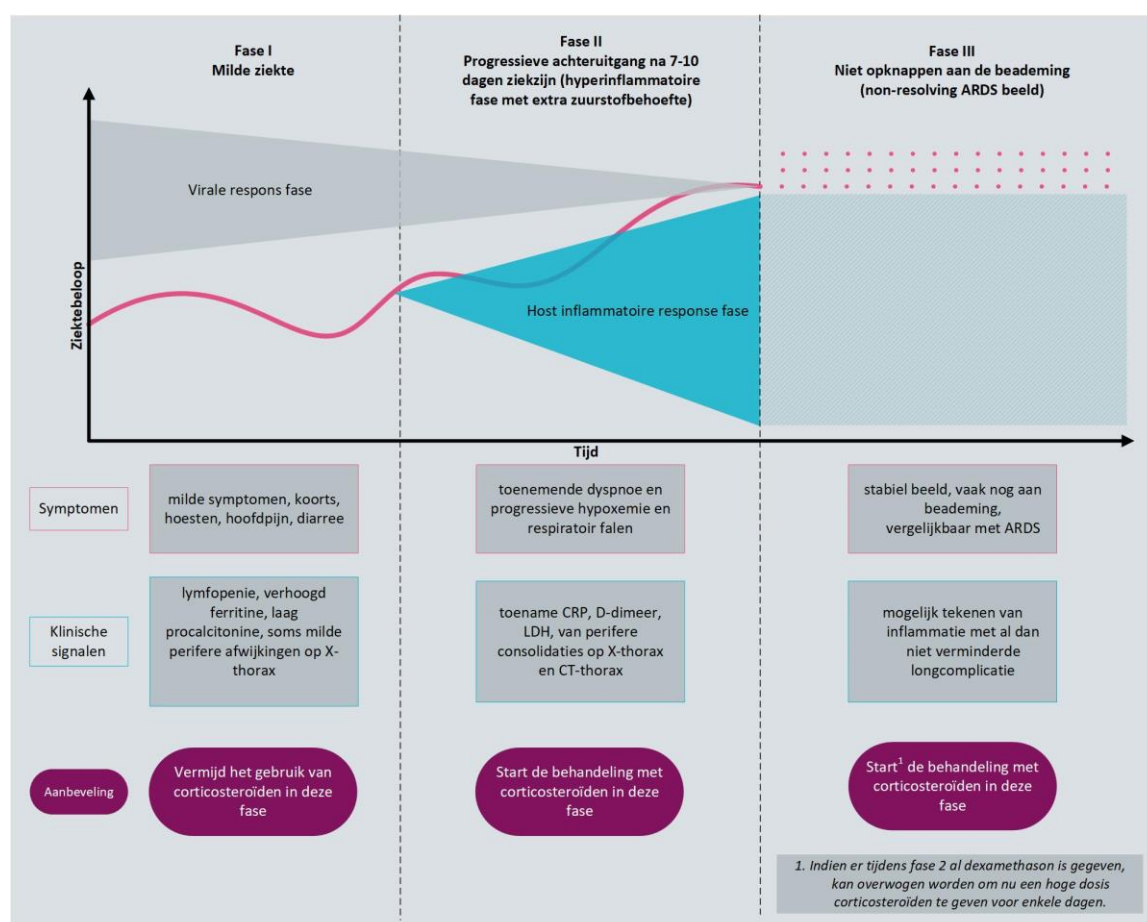
gezien bij COVID-19 patiënten. Tijdens de vorige SARS uitbraak in 2003 zijn in 8500 gevallen slechts vier patiënten met bewezen IPA beschreven, alle vier werden zij behandeld met corticosteroiden.

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 weken) 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. Een recente RCT naar het gebruik van aciclovir bij HSV-activatie bij patiënten die langer dan 4 dagen mechanisch beademd worden, laat geen effect zien op het aantal 'ventilator-free days' (Luyt, 2020). Op korte termijn worden de resultaten verwacht van een zelfde studie, maar dan in patiënten met CMV-activatie.

**Figuur 1: beloop COVID-19 geassocieerde pneumonie/ARDS**



NB: Dit figuur hoort bij de leidraad 'Corticosteroiden in beloop van COVID-19 met 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 3 (19-10-2020)

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



## Aanbevelingen

### Algemeen: behandeling van COVID-19 met pneumonie/ARDS in studieverband

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

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

#### Fase 1: Milde ziekte

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

#### Fase 2: Progressieve achteruitgang na 7 tot 10 dagen ziekzijn (hyperinflammatoire fase met extra zuurstofbehoefte)

- Verricht afbeeldend onderzoek, en overige diagnostiek op indicatie om mogelijke andere verklaringen voor achteruitgang uit te sluiten (zie stroomschema; lab, CT(-A), infectiologische sputumkweek, zo nodig BAL, bloedkweken en echocardiografie).
- Indien er geen andere verklaring voor de achteruitgang wordt gevonden:
  - Start corticosteroiden, waarbij er momenteel de meeste evidentie bestaat voor dexamethason 6 mg per dag of een equivalente dosis prednison, voor de duur van 10 dagen of korter bij eerder herstel.
  - Start bij voorkeur na minstens 7 dagen ziekteduur.
  - Neem hierbij de eventuele negatieve gevolgen en risico's van het gebruik van corticosteroiden in overweging.

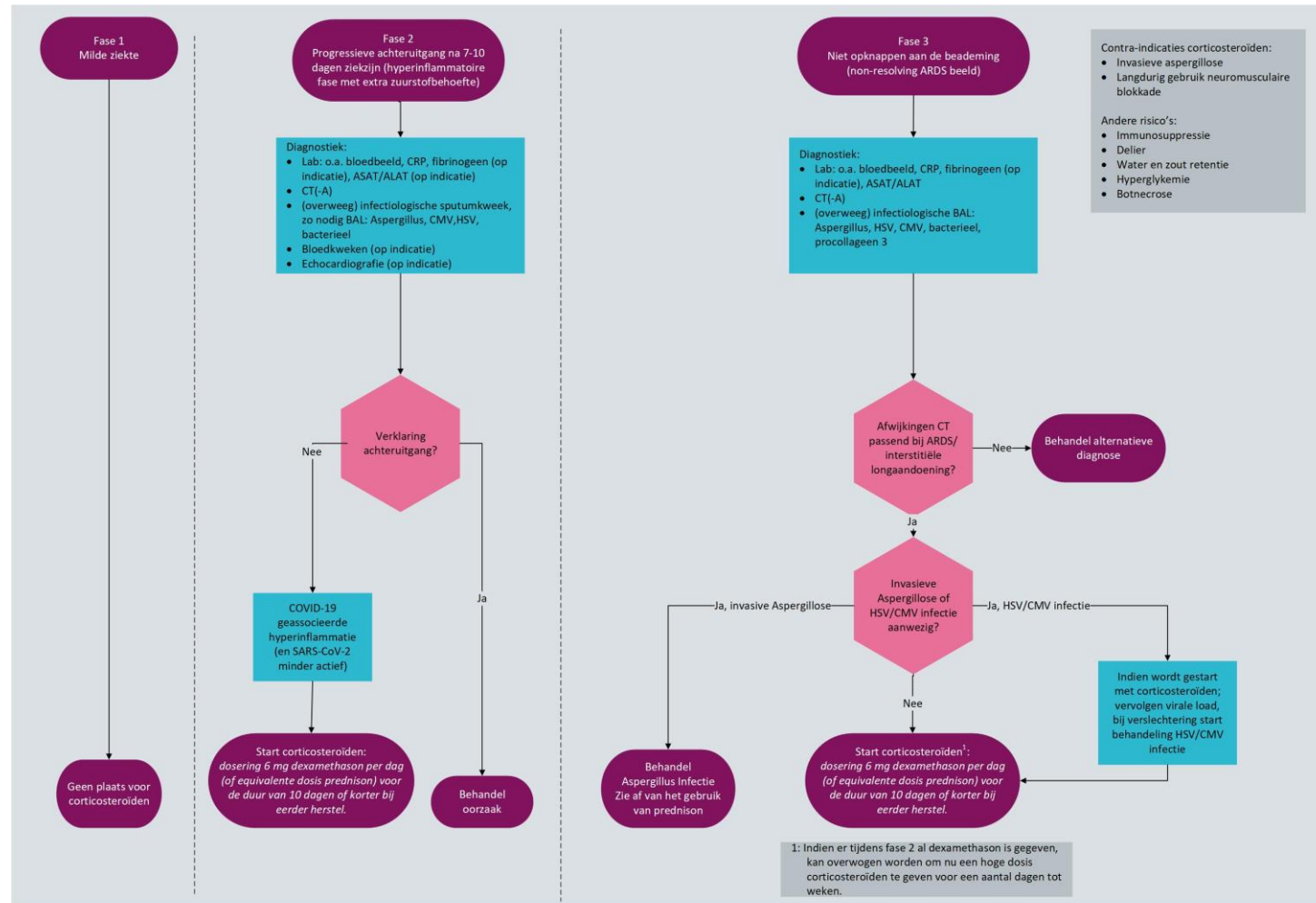
#### Fase 3: Niet opknappen aan de beademing (non-resolving ARDS beeld)

- 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:
  - 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 Aciclovir/ganciclovir
- Indien er geen sprake is/likt te zijn van een IPA of andere verklaring voor achteruitgang:
  - Start corticosteroiden, waarbij er momenteel de meeste evidentie bestaat voor dexamethason 6 mg per dag of een equivalente dosis prednison, voor de duur van 10 dagen of korter bij eerder herstel. Indien er tijdens fase 2 al dexamethason is gegeven

valt het te overwegen om nu een hoge dosis corticosteroiden te geven voor een aantal dagen tot weken.

- Start bij voorkeur na minstens 7 dagen ziekte duur.
- Neem hierbij de eventuele negatieve gevolgen en risico's van het gebruik van corticosteroiden in overweging.
  
- 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

## Stroomschema



NB1: Dit stroomschema hoort bij de leidraad 'Corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19'.

Lees altijd de overwegingen en aanbevelingen van deze leidraad voor nuances, eventuele afwijkende situaties en extra achtergrondinformatie.



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2020 Versie 3 (19-10-2020)

## Literatuur

- Annane D, Pastores SM, Rochwerf 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 Resp Res 2019;6:e000420. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
- 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.
- Luyt, C. E., Forel, J. M., Hajage, D., ... Preemptive Treatment for Herpesviridae Study Group, Réseau Européen de recherche en Ventilation Artificielle Network (2020). Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine, 180(2), 263–272. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5713>
- 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.
- Sterne JA, Murthy S, Diaz J. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17023
- 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.

### *Trials included in literature summary:*

CAPE COVID, clinicaltrials.gov identifier NCT02517489

Ref: Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761

CoDEX, clinicaltrials.gov identifier NCT04327401

Ref: Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021

COVID STEROID, clinicaltrials.gov identifier NCT04348305

DEXA-COVID 19, clinicaltrials.gov identifier NCT04325061

REMAP-CAP, clinicaltrials.gov identifier NCT02735707

Ref: Angus DC, Berry S, Lewis RJ, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. Ann Am Thorac Soc. 2020;17(7):879-891.

Ref: The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022

RECOVERY, clinicaltrials.gov identifier NCT04381936

Ref: Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. N Engl J Med. Published online July 17, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Steroids-SARI, clinicaltrials.gov identifier NCT04244591

## Review

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

Datum: 21-sept-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 met pneumonie-/ARDS beeld?

#### Inleiding

Patiënten met een matige- tot zeer ernstige COVID-19 worden vaak in het ziekenhuis behandeld vanwege een pneumonie met extra zuurstofbehoefte en soms uiteindelijk een ARDS-achtig 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 met een pneumonie-/ARDS beeld.

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 daarnaast echter bekend dat corticosteroiden een negatief effect kunnen hebben op de virale infectie en afweer (langere replicatie, hogere kans op besmettingen binnen het ziekenhuis).

#### 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 clinical outcomes were considered as critical outcome measures for decision making 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 September 4<sup>th</sup>, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 2063 hits. Studies were initially selected based on title and abstract screening. Full texts of 71 papers were evaluated for inclusion. One recent and good quality review was identified and was included in the current analysis.

## Summary of literature

### Description of studies

The review of Sterne (2020) included 7 RCTs which included hospitalized, critically ill COVID-19 patients and compared the effect of corticosteroid treatment versus usual care or placebo treatment. All seven studies (*DEXA-COVID 19*, NCT04325061; *CoDEX*, NCT04327401; *RECOVERY*, NCT04381936; *CAPE COVID*, NCT02517489; *COVID STEROID*, NCT04348305; *REMAP-CAP*, NCT02735707; *Steroids-SARI*, NCT04244591) fulfilled the inclusion criteria of this literature summary and were included.

Two studies (*CAPE COVID*, *COVID STEROID*) compared corticosteroid treatment with a placebo treatment, the other five trials compared the intervention treatment to standard care. Three trials (*DEXA-COVID 19*, *CoDEX*, *RECOVERY*) used Dexamethasone, three trials (*CAPE COVID*, *COVID STEROID*, *REMAP-CAP*) used hydrocortisone and one trial (*Steroids-SARI*) used methylprednisolone as corticosteroid treatment. Dose classification was high for three trials (*DEXA-COVID 19*, *CoDEX*, *Steroids-SARI*) and low for the other four trials (*RECOVERY*, *CAPE COVID*, *COVID STEROID*, *REMAP-CAP*). Dosage and administration details are provided in the evidence table.

Patients were recruited from February 26, 2020, to June 9, 2020, up to the final follow-up at July 6, 2020, from Australia, Brazil, Canada, China, Denmark, France, Ireland, the Netherlands, New Zealand, Spain, the UK, and the US.

In total, 1703 patients were included in the meta-analysis. Participants per study arm of individual trials varied from 7 (*DEXA-COVID 19*) to 683 (*RECOVERY*). Two trials (*DEXA-COVID 19*, *CoDEX*) included patients receiving invasive mechanical ventilation. Of one trial (*RECOVERY*) only patients who received invasive mechanical ventilation at randomization were included in the primary analysis. Two studies (*REMAP-CAP*, *Steroids-SARI*) only enrolled patients admitted to an intensive care unit, one trial (*CAPE COVID*) enrolled patients admitted to an intensive care unit or an intermediate care unit who were receiving a minimum of 6 L/min of supplemental oxygen. The seventh trial (*COVID STEROID*) enrolled patients receiving a minimum of 10 L/min of supplemental oxygen.

The participants median age ranged from 57 to 67 years of age. The majority of patients was male (57% to 86% of patients per study arm).

Risk of bias regarding mortality was assessed as “low” for 6 of the 7 trials. “Some concerns” were reported concerning randomization in the *Steroids-SARI* trial, as the fixed block size within centres might have been easy to deduce despite the blinding and the rather informal use of text messages to implement allocations. Risk of bias regarding serious adverse events was assessed as “low” for 2 (*CAPE COVID*, *COVID STEROID*) of 6 trials. For the other 4 trials, some concerns were reported about the measurement of the outcome. In the *DEXA-COVID19* trial, outcome assessors were not blinded, leaving room for subjectivity in how serious adverse events were determined. The *CoDEX* trial and the *REMAP-CAP* trial were open label and there was room for subjectivity in how serious adverse events were determined. For the *Steroids-SARI* trial, the same randomization issues might induce a risk of bias with an additional risk of bias as outcome assessors were not blinded and there was room for subjectivity in how serious adverse events were determined.

## Results

### Mortality

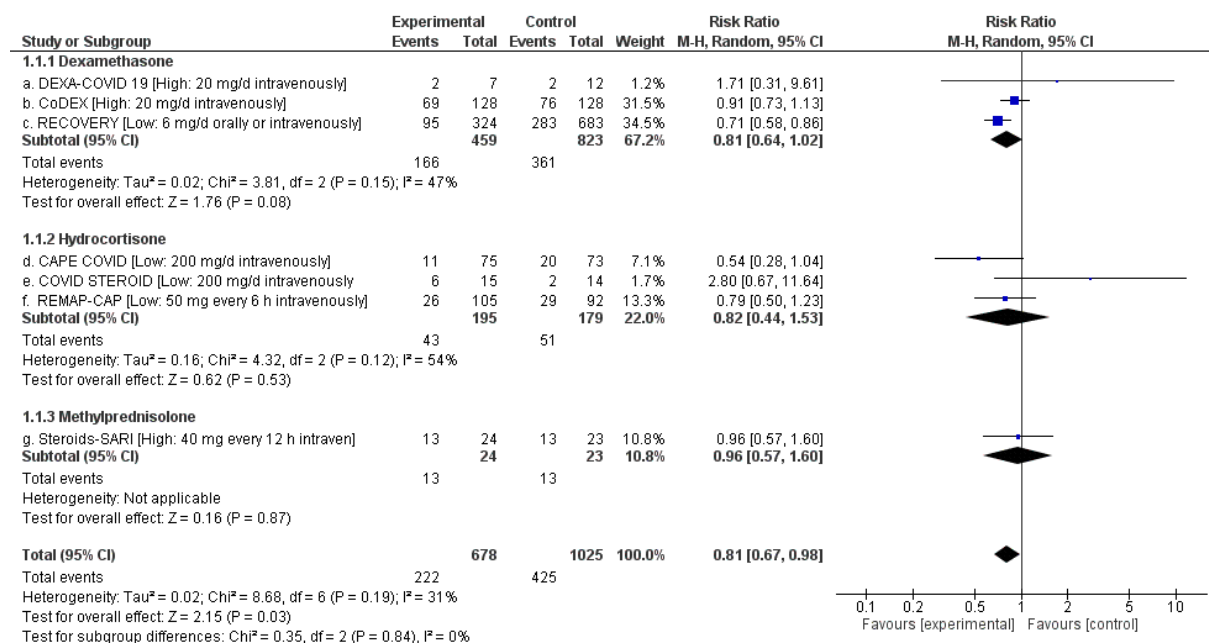
Mortality was reported in all 7 trials. Five trials reported the 28-day mortality, whereas two trials reported the respectively 21-day and 30-day mortality (CAPE COVID, Steroids-SARI).

Overall, a fatal outcome was reported for 222/678 (32.7%) patients in the intervention group and for 425/1025 (41.5%) patients in the control group. The overall RR was 0.81 (95% CI 0.67 to 0.98), in favour of the experimental group. This difference is considered not clinically relevant (threshold  $RR \leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

**Dexamethasone:** In the three studies using Dexamethasone, a fatal outcome was reported for 166/459 (36.2%) patients in the intervention group and for 361/823 (43.9%) patients in the control group. The RR was 0.81 (95% CI 0.64 to 1.02), in favour of the experimental group. This difference is considered not clinically relevant (threshold  $RR \leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

**Hydrocortisone:** In the three studies using hydrocortisone, mortality was reported for 43/195 (22.1%) patients in the intervention group and for 51/179 (28.5%) patients in the control group. The RR was 0.82 (95% CI 0.44 to 1.53), in favour of the experimental group. This difference is considered not clinically relevant (threshold  $RR \leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

**Methylprednisolone:** In the single study using methylprednisolone, mortality was reported for 13/24 (54.2%) patients in the intervention group and for 13/23 (56.5%) patients in the control group. The RR was 0.96 (95% CI 0.57 to 1.60), in favour of the experimental group. This difference is not clinically relevant (threshold  $RR \leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).



### Level of evidence of the literature

As randomized controlled trials were included, the level of evidence regarding the outcome measure *serious adverse events* started as high. The level of evidence was downgraded by 2 levels because of conflicting results (inconsistency, -1), the overall confidence interval crossing the threshold of clinical relevance and number of included patients (both imprecision, -1). This resulted in a *low* level of evidence regarding the outcome *mortality*.



### Disease progression

Serious adverse events were reported for 6 trials, all except RECOVERY. As the definition of serious adverse event varied across trials, results for this outcome were not pooled.

#### Dexamethasone

In the DEXA-COVID 19 trial, serious adverse events were reported for 3/7 (42.9%) patients in the intervention group and for 11/12 (91.7%) patients in the control group. The RR was 0.47 (95% CI 0.20 to 1.12), in favour of the experimental group. This difference is clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

In the CoDEX trial, serious adverse events were reported for 7/128 (5.5%) patients in the intervention group and for 15/128 (11.7%) patients in the control group. The RR was 0.47 (95% CI 0.20 to 1.11), in favour of the experimental group. This difference is clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

#### Hydrocortisone

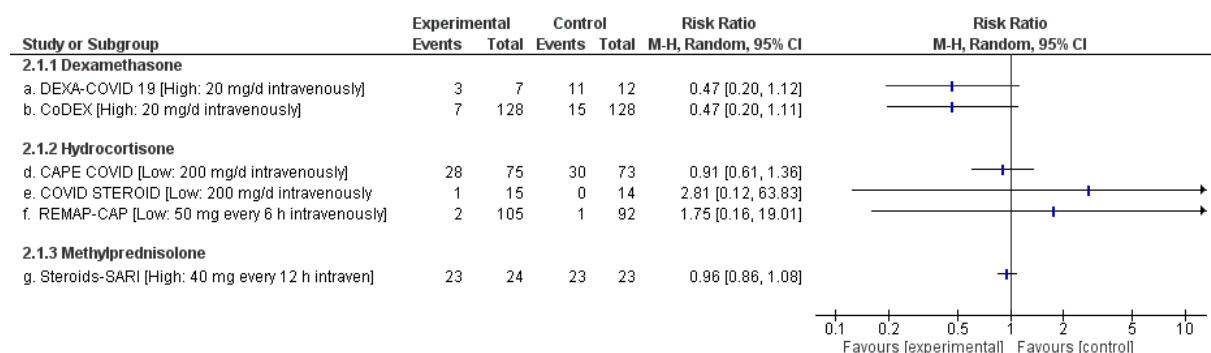
In the CAPE COVID trial, serious adverse events were reported for 28/75 (37.3%) patients in the intervention group and for 30/73 (41.1%) patients in the control group. The RR was 0.91 (95% CI 0.61 to 1.36), in favour of the experimental group. This difference is not clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

In the COVID STEROID trial, serious adverse events were reported for 1/15 (6.7%) patients in the intervention group and for 0/14 (0%) patients in the control group. The RR was 2.81 (95% CI 0.12 to 63.83), in favour of the control group. This difference is clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

In the REMAP-CAP trial, serious adverse events were reported for 2/105 (1.9%) patients in the intervention group and for 1/92 (1.1%) patients in the control group. The RR was 1.75 (95% CI 0.16 to 19.01), in favour of the control group. This difference is clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).

#### Methylprednisolone

In the Steroids-SARI trial, serious adverse events were reported for 23/24 (98%) patients in the intervention group and for 23/23 (100%) patients in the control group. The RR was 0.96 (95% CI 0.86 to 1.08), in favour of the experimental group. This difference is not clinically relevant (threshold RR  $\leq 0.08$  or  $\geq 1.25$ ).



### Level of evidence of the literature

As randomized controlled trials were included, the level of evidence regarding the outcome measure *serious adverse events* started as high. The level of evidence was downgraded by 3 levels because of study limitations and heterogeneity in definition of the outcome (risk of bias, -1); conflicting results (inconsistency, -1) and the confidence intervals of individual studies crossing the threshold of clinical

relevance (imprecision, -1). This resulted in a *very low* level of evidence regarding the outcome *serious adverse events*.

## Conclusions

### Mortality

<b>Low GRADE</b>	Corticosteroid treatment possibly results in a lower <i>mortality rate</i> compared to no corticosteroid treatment in critically ill COVID-19 patients. <i>Sources: Sterne 2020</i>
------------------	--

### Clinical outcomes

<b>Very low GRADE</b>	It is unclear whether corticosteroid treatment results in better clinical outcomes as defined by less <i>serious adverse events</i> compared to no corticosteroid treatment in critically ill COVID-19 patients. <i>Sources: Sterne 2020</i>
-----------------------	---

### Viral clearance

<b>No GRADE</b>	The outcome viral clearance was not described in RCTs that directly compared corticosteroid treatment with no corticosteroid treatment in critically ill COVID-19 patients. <i>Sources: Sterne 2020</i>
-----------------	--

## Samenvattend

Er is literatuuronderzoek verricht naar de verschillen in klinische uitkomsten bij behandeling met corticosteroïden en behandeling zonder corticosteroïden in ernstig zieke COVID-19 patiënten. Er zijn 7 gerandomiseerde trials gevonden die deze vergelijking maakten.

Mortaliteit en aanvullend klinische uitkomsten zijn gedefinieerd als cruciale uitkomstmaten. De resultaten waren inconsistent tussen studies en het overkoepelende betrouwbaarheidsinterval overschrijdt de grens voor klinische relevantie. Hierdoor komt de bewijskracht uit op een laag niveau. De mortaliteit is mogelijk lager na behandeling met corticosteroïden in vergelijking met behandeling zonder corticosteroïden in matig-ernstig tot ernstig zieke COVID-19 patiënten.

De definitie voor *serious adverse events* varieerde tussen studies. Aanvullend waren de resultaten inconsistent tussen studies en overschreden de betrouwbaarheidsintervallen van de individuele studies de grenzen voor klinische relevantie. Hierdoor komt de bewijskracht uit op een zeer laag niveau. Het is onduidelijk of behandeling met corticosteroïden in vergelijking met behandeling zonder corticosteroïden resulteert in minder *serious adverse events* in ernstig zieke COVID-19 patiënten.

De belangrijke uitkomstmaat *virale klaring* werd niet beschreven in de gevonden literatuur.

De totale bewijskracht is laag/zeer laag.

Er is behoefte aan kwalitatief goed opgezette studies, specifiek voor het onderzoeken van het effect van verschillende doseringen corticosteroïden, zodat er nog meer kennis gegenereerd kan worden over de effectiviteit van de diverse doseringen en de timing van de behandeling.

De werkgroep heeft aanvullend overwegingen beschreven vanuit de huidige kennis over het gebruik van corticosteroiden bij ARDS in de algemene IC-populatie en kennis over gebruik van corticosteroiden bij MERS/SARS-infectie. Tot slot heeft de werkgroep aanbevelingen geformuleerd aangaande het gebruik van corticosteroiden in het beloop van COVID-19 met pneumonie-/ARDS beeld.

## Literatuurlijst

### *Meta-analysis:*

Sterne JA, Murthy S, Diaz J. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17023

### *Trials:*

CAPE COVID, clinicaltrials.gov identifier NCT02517489

Ref: Dequin PF, Heming N, Meziani F, et al. Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761

CoDEX, clinicaltrials.gov identifier NCT04327401

Ref: Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, et al. Effect of dexamethasone on days alive and ventilator-free in patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome and COVID-19: the CoDEX randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17021

COVID STEROID, clinicaltrials.gov identifier NCT04348305

DEXA-COVID 19, clinicaltrials.gov identifier NCT04325061

REMAP-CAP, clinicaltrials.gov identifier NCT02735707

Ref: Angus DC, Berry S, Lewis RJ, et al. The REMAP-CAP (Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for Community-acquired Pneumonia) study. Ann Am Thorac Soc. 2020;17(7):879-891.

Ref: The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain randomized clinical trial. JAMA. Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022

RECOVERY, clinicaltrials.gov identifier NCT04381936

Ref: Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al; RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—preliminary report. N Engl J Med. Published online July 17, 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436

Steroids-SARI, clinicaltrials.gov identifier NCT04244591

## Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Based on AMSTAR checklist (Shea et al.; 2007, BMC Methodol 7: 10; doi:10.1186/1471-2288-7-10) and PRISMA checklist (Moher et al 2009, PLoS Med 6: e1000097; doi:10.1371/journal.pmed1000097)

Study	Appropriate and clearly focused question? <sup>1</sup>	Comprehensive and systematic literature search? <sup>2</sup>	Description of included and excluded studies? <sup>3</sup>	Description of relevant characteristics of included studies? <sup>4</sup>	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies? <sup>5</sup>	Assessment of scientific quality of included studies? <sup>6</sup>	Enough similarities between studies to make combining them reasonable? <sup>7</sup>	Potential risk of publication bias taken into account? <sup>8</sup>	Potential conflicts of interest reported? <sup>9</sup>
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/notapplicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Sterne, 2020	Yes	Yes	Yes	Yes	n.a.; all RCTs	Yes	Yes	No	Not specified; review protocol as well as individuals trials registered

1. Research question (PICO) and inclusion criteria should be appropriate and predefined
2. Search period and strategy should be described; at least Medline searched; for pharmacological questions at least Medline + EMBASE searched
3. Potentially relevant studies that are excluded at final selection (after reading the full text) should be referenced with reasons
4. Characteristics of individual studies relevant to research question (PICO), including potential confounders, should be reported
5. Results should be adequately controlled for potential confounders by multivariate analysis (not applicable for RCTs)
6. Quality of individual studies should be assessed using a quality scoring tool or checklist (Jadad score, Newcastle-Ottawa scale, risk of bias table etc.)
7. Clinical and statistical heterogeneity should be assessed; clinical: enough similarities in patient characteristics, intervention and definition of outcome measure to allow pooling? For pooled data: assessment of statistical heterogeneity using appropriate statistical tests (e.g. Chi-square, I<sup>2</sup>)?
8. An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test, Hedges-Olken). Note: If no test values or funnel plot included, score “no”. Score “yes” if mentions that publication bias could not be assessed because there were fewer than 10 included studies.
9. Sources of support (including commercial co-authorship) should be reported in both the systematic review and the included studies. Note: To get a “yes,” source of funding or support must be indicated for the systematic review AND for each of the included studies.

## Zoekverantwoording

Updated: Sept 4th, 2020 (2063 new results)

Search results below: April 28<sup>th</sup>, 2020

### 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 synthes*[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 synthes*[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 (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 integrative[ti] 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]	<a href="#">340829</a>

Search	Query	Items found
	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])	
<a href="#">#6</a>	Search #5 NOT #3	<a href="#">550</a>
<a href="#">#5</a>	Search #1 AND #4	<a href="#">644</a>
<a href="#">#4</a>	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 cov 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="#">19833</a>
<a href="#">#3</a>	Search #1 AND #2	<a href="#">94</a>
<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 "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	<b>311</b>
		10

No.	Query	Results
#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 ((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)	487813
#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	5045



No.	Query	Results
	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	
	'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	
#1	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	<b>1028665</b>

## WHO

tw:(corticosteroid) 22

## Google Scholar

Corticosteroid (corona OR covid) 14