



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Przegląd doniesień naukowych dla kortykosteroidów
stosowanych w COVID-19**

Opracowanie analityczne AOTMiT

06.08.2020 r.

PODSUMOWANIE

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa glikokortykosteroidów (GKS), stosowanych jako terapia dodana do leczenia standardowego u pacjentów z COVID-19, względem leczenia standardowego (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych, zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu COVID-19, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego doniesień naukowych (data wyszukiwania 27-28.07.2020 r.). Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 20 badań – 16 badań pierwotnych i 4 badania wtórne. W ramach badań pierwotnych zidentyfikowano 2 badania eksperymentalne, 1 quasi eksperymentalne oraz 13 badań obserwacyjnych (retrospektywnych kohortowych).

Spośród odnalezionych doniesień, najwyższej wiarygodności jest badanie RECOVERY, które stanowi randomizowaną, otwartą (*open-label*) próbę kliniczną, przeprowadzoną w 176 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii. Opublikowane wyniki badania RECOVERY wskazują na zasadność wdrożenia leczenia deksametazonem w populacji pacjentów wymagających wspomaganie oddechowego. Upublicznione dane potwierdzają szczególną korzyść kliniczną u pacjentów wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii. **Zastosowanie deksametazonu zmniejsza ryzyko zgonu (ocena w ciągu 28 dni od randomizacji) u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji oraz poddanych tlenoterapii odpowiednio o 35% i 20%.** Wyniki wskazują również na większe prawdopodobieństwo wypisu pacjenta w ciągu 28 dni w przypadku zastosowania deksametazonu w porównaniu do ramienia kontrolnego. **Autorzy badania RECOVERY wskazują, że efekty terapeutyczne obserwuje się w szczególności u pacjentów z objawami występującymi dłużej niż 7 dni.** Nie odnotowano natomiast korzyści zdrowotnych ze stosowania deksametazonu w populacji pacjentów niewymagających wspomaganie oddechowego (brak istotnych statystycznie różnic). **Autorzy badania podkreślają, że nie można wykluczyć, że zastosowanie deksametazonu w tej populacji pacjentów może zwiększać ryzyko niekorzystnego przebiegu COVID-19.**

W poniższym dokumencie zestawiono również wyniki innych badań pierwotnych i wtórnych, zidentyfikowanych w ramach przeglądu doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19. Należy zaznaczyć, że opisane badania pierwotne (Fadel 2020, Wang 2020, Wu 2020a, Wu 2020b, Fernandez-Cruz 2020, Albani 2020, Bani-Sadr 2020, Feng 2020, Shang 2020, Lu 2020, Majmundar 2020, Li 2020, Zhou 2020, Sanz Herrero 2020) są doniesieniami o niższym poziomie wiarygodności (badania kohortowe, retrospektywne, 1 badanie quasi-eksperymentalne), a badanie eksperymentalne Corral 2020 obarczone jest ograniczeniami metodologicznymi (częściowa randomizacja). Należy mieć na uwadze ograniczenia metodyczne ww. badań wpływające na niepewność uzyskanych wyników.

Wyniki próby klinicznej Corral 2020 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania metyloprednizolonu (MTP) względem leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC) w zakresie złożonego punktu końcowego – wewnątrzszpitalny zgon z dowolnego powodu, pogorszenie stanu zdrowia skutkujące przeniesieniem na oddział intensywnej terapii (OIT), pogorszenie wydolności oddechowej skutkujące koniecznością wdrożenia wentylacji inwazyjnej – redukcja ryzyka o 45% (analiza ITT: (RR=0,55; 95%CI: [0,33; 0,91]; NNT=7)).

W 4 zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych w ramach terapii kortykosteroidami stosowano metyloprednizolon, a w 1 metyloprednizolon jako terapię dodaną do tocilizumabu (Sanz Herrero 2020). Istotne statystycznie różnice na korzyść MTP względem SoC odnotowano dla:

- częstości występowania zgonów – Fadel 2020 i Wu 2020a;
- konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej – Fadel 2020;
- średniej długości pobytu w szpitalu (8 vs 5 dni) – Fadel 2020;
- przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego – Fadel 2020;

- złożonego punktu końcowego – przeniesienia pacjenta na OIT z oddziału ogólnego, pogorszenia niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej lub zgonu w szpitalu z jakiegokolwiek przyczyny – Fadel 2020;

Wzrost ryzyka przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii lub wzrost ryzyka zgonu w wyniku zastosowania GKS odnotowano natomiast w badaniu Wang 2020. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania obarczone są wysoką niepewnością (pomiędzy porównywanymi grupami występowały istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów – w grupie otrzymującej kortykosteroidy wyższy odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby, spośród wszystkich 55 pacjentów w stanie ciężkim 42 otrzymywało kortykosteroidy; mała liczebność badanej próby; publikacja typu pre-print).

W 10 włączonych do przeglądu badaniach obserwacyjnych, przedstawiających wyniki dla glikokortykosteroidów bez analizy dla konkretnego leku (w badaniach stosowano metyloprednizolon, deksametazon, prednizolon lub hydrokortyzon, w określonych, ekwiwalentnych dawkach), wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności GKS względem SoC w COVID-19 są niejednoznaczne – istotne statystycznie różnice na korzyść GKS względem braku GKS/SoC odnotowano dla redukcji ryzyka zgonów szpitalnych (Fernandez-Cruz 2020) oraz redukcji ryzyka zgonów ogółem (Fernandez-Cruz 2020, Bani-Sadr 2020). Wzrost ryzyka zgonu w grupie pacjentów leczonych GKS odnotowano natomiast w badaniach Wu 2020b i Zhou 2020, a w badaniu Li 2020 odnotowano wzrost ryzyka zgonu w trakcie hospitalizacji w grupie pacjentów stosujących wysokie dawki GKS. Należy jednak wskazać, że zaobserwowany w 4 badaniach istotny statystycznie dłuższy czas hospitalizacji u pacjentów stosujących GKS może mieć związek z tendencją w kierunku częstszego stosowania GKS u pacjentów z cięższym przebiegiem COVID-19 – brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Odnalezione badania wtórne (Gangopadhyay 2020, Lu 2020, Ye 2020, Singh 2020) stanowią również analizę wyników badań niższej jakości (kohortowe, retrospektywne), tylko w najnowszym przeglądzie – Singh 2020 – odniesiono się do wyników badania randomizowanego RECOVERY.

Wyniki metaanalizy Gangopadhyay 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu u pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym, u których wdrożono leczenie GKS względem pacjentów nimi nieleczonych. Autorzy pracy wnioskują, że kortykosteroidy powinny być stosowane u pacjentów z COVID-19 i krytycznym niedoborem kortykosteroidów spowodowanym chorobą towarzyszącą (*Critical illness-related corticosteroid insufficiency*, CIRCI). Zastosowanie GKS można również rozważyć w przypadku pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Autorzy przeglądu systematycznego Lu 2020 wnioskują natomiast, że kortykosteroidy mogą zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów z łagodną postacią COVID-19. Nie stwierdzono związku między terapią kortykosteroidami a śmiertelnością w grupie pacjentów z ciężkimi objawami choroby. Autorzy pracy Ye 2020 wskazują, że stosowanie kortykosteroidów może zmniejszać ryzyko zgonu oraz skracać czas konieczności wykonywania mechanicznej wentylacji u pacjentów z COVID-19 z ARDS (niska jakość dowodów). W przeglądzie systematycznym Singh 2020 wskazano, że wyciągnięcie jednoznacznych wniosków wskazujących na korzyści terapeutyczne ze stosowania kortykosteroidów na podstawie dostępnych wyników badań obserwacyjnych jest trudne. Zwrócono jednak uwagę na badanie RECOVERY, w którym zastosowanie deksametazonu u pacjentów w stanie ciężkim pozwoliło na uzyskanie znamiennych różnic na korzyść ramienia badanego. Niemniej jednak autorzy pracy wskazali, że dla wyciągnięcia jednoznacznych wniosków w zakresie skuteczności kortykosteroidów w COVID-19 kluczowe jest potwierdzenie wyników badania RECOVERY w ramach kolejnych poprawnych metodycznie prób klinicznych.

1. CEL

Celem opracowania jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa glikokortykosteroidów, stosowanych jako terapia dodana do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC) u pacjentów z COVID-19, względem leczenia standardowego (ocena w zakresie ryzyka zgonu oraz innych punktów końcowych, analizowanych w badaniach pierwotnych zidentyfikowanych w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego, wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych).

2. METODYKA

W niniejszym dokumencie zestawiono wyniki badań pierwotnych oraz wtórnych zidentyfikowanych w ramach przeglądu systematycznego doniesień naukowych dla kortykosteroidów stosowanych w COVID-19.

Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE (przeszukanie baz na rzecz wersji 1.0 Zaleceń w Covid-19 21.04.2020 r.; aktualizacja 27-28.07.2020 r.). W celu odnalezienia doniesień jeszcze nieopublikowanych w ww. bazach, przeprowadzono również przegląd bazy publikacji typu *pre-print* - www.medrxiv.org., zawiązując wyszukiwanie do okresu 01.07-28.07.2020 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 (www.covid19.aotm.gov.pl).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 25).

Szczegółowe kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Kryteria włączenia badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu

Kryteria włączenia w PICO	
Populacja	Pacjenci z COVID-19 (populacja główna lub subpopulacja pacjentów)
Interwencja	Glikokortykosteroidy
Komparator	Nie zdefiniowano
Punkt końcowy	Nie zdefiniowano – wszystkie punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
Rodzaj włączanych badań	<ul style="list-style-type: none">• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramienne;• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne (badania retrospektywne z udziałem minimum 50 osób, w grupie interwencji)*;• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies</i>, <i>case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;• Rejestry obejmujące >1000 pacjentów;• Przeglądy systematyczne z metaanalizą (kwalifikacja najbardziej aktualnych opracowań wtórnych obejmujących największą liczbę, wykluczenie prac do których włączono badania pierwotne włączone do wcześniej opublikowanych prac). <p><i>Wykluczono przeglądy systematyczne bez metaanalizy w przypadku gdy obejmowały badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu.</i></p>

* inne postępowanie terapeutyczne / zachowawcze / opieka standardowa

We współpracy z Komitetem Sterującym nadzorującym prace nad Zaleceniami w COVID-19 zaproponowano poziomy doniesień naukowych w celu określenia stopnia wiarygodności uzyskanych wyników (Tabela 3). Zastosowano również gradację wyniku badania klinicznego przy uwzględnieniu rodzaju analizowanego punktu końcowego (klinicznie istotny / zastępczy punkt końcowy) oraz wielkości efektu (wykazanie różnic istotnych statystycznie na korzyść ramienia badanego lub kontrolnego) (Tabela 2).

Tabela 2. Istotność wyniku badania pierwotnego

IS różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy
IS różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy
Brak IS różnic pomiędzy ramionami badania
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – zastępczy punkt końcowy
IS różnice na korzyść ramienia kontrolnego – istotny klinicznie punkt końcowy

Tabela 3. Poziomy dowodów naukowych¹

Poziom	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> • Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji); • Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs; • Wyniki ≥ 1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> • RCT z nielicznymi (≤ 2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> • Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, • Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, • Poprawnie zaprojektowany rejestr, • Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), • Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> • Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku

¹ Prezentacja przyjętych poziomów wiarygodności na podstawie podejścia ACC/AHA (2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>)

3. WYNIKI PRZEGLĄDU

W ramach przeprowadzonego przeglądu odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej glikokortykosteroidów w COVID-19:

- 16 badań pierwotnych:
 - 2 RCTs – Horby 2020 (RECOVERY)¹ oraz Corral 2020²,
 - 1 badanie quasi-eksperymentalne - Fadel 2020³,
 - 13 badań retrospektywnych (Wang 2020⁴, Wu 2020a⁵, Wu 2020b⁶, Fernandez-Cruz 2020⁷, Albani 2020⁸, Bani-Sadr 2020⁹, Feng 2020¹⁰, Shang 2020¹¹, Lu 2020¹², Majmundar 2020¹³, Li 2020¹⁴, Zhou 2020¹⁵, Sanz Herrero 2020¹⁶).

Odnaleziono również opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą (Gangopadhyay 2020¹⁷, Lu 2020¹⁸, Ye 2020¹⁹) i bez metaanalizy (Singh 2020²⁰). Należy przy tym zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT.

3.1. Badania pierwotne

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data przeszukiwania: 27-28.07.2020). Opisy metodyki i wyników badań przedstawiają tabele zamieszczone w aneksie dokumentu.

Tabela 4. Zestawienie zidentyfikowanych badań pierwotnych dla skuteczności i profilu bezpieczeństwa glikokortykosteroidów w COVID-19

L.p.	Badanie	Ramię badane	Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
1.	Horby 2020 (RECOVERY)	DEX	SoC	Zgon, wypis ze szpitala, konieczność wentylacji mechanicznej	C
2.	Corral 2020	MTP	SoC	Zgon, przeniesienie na OIOM, konieczność wentylacji mechanicznej	E
3.	Fadel 2020	MTP	SoC	Zgon, długość hospitalizacji, przeniesienie na OIOM, konieczność wentylacji mechanicznej	E
4.	Wang 2020	MTP	SoC	Zgon, przeniesienie na OIOM	E
5.	Wu 2020a	MTP	SoC	Zgon	E
6.	Wu 2020b	GKS	SoC	Zgon, długość hospitalizacji, progresja do stanu krytycznego	E
7.	Fernandez-Cruz 2020	GKS	SoC	Zgon w trakcie hospitalizacji	E
8.	Albani 2020	GKS	SoC	Zgon, przyjęcie na OIT	E
9.	Bani-Sadr 2020	GKS	SoC	Wskaźnik zgonów, wskaźnik przyjęć i/lub zgonów przed przyjęciem na OIT	E
10.	Feng 2020	GKS	SoC	Zgon, długość hospitalizacji, wypis ze szpitala, progresja choroby (konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon)	E
11.	Shang 2020	GKS	SoC	Długość hospitalizacji	E
12.	Zhou 2020	GKS	SoC	Zgon / przeżycie pacjentów	E
13.	Lu 2020	GKS	SoC	Zgon	E
14.	Majmundar 2020	GKS	SoC	Zgon, długość hospitalizacji, wypis ze szpitala, konieczność intubacji, przeniesienie na OIT, złożony punkt: przeniesienie na OIT, intubacja lub zgon	E
15.	Li 2020	GKS	SoC	Zgon w trakcie hospitalizacji	E
16.	Sanz Herrero 2020	MTP+TOC+ SoC	Tocilizumab + SoC	Zgon, długość hospitalizacji, przeniesienie na OIOM, czas wydalania wirusa	E

GKS – glikokortykosteroidy; SoC – opieka standardowa (ang. *Standard of Care*); LPV/RTV – lopinawir/ritonawir; DEX – deksametazon; MTP – metyloprednizolon; TOC – tocilizumab; OIOM – Oddział Intensywnej Opieki Medycznej; OIT – Oddział Intensywnej Terapii

3.1.1. Badania z randomizacją

3.1.1.1. Badanie RECOVERY

Badanie RECOVERY (*Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY*) stanowi randomizowaną, otwartą (*open-label*) próbę kliniczną, przeprowadzoną w 176 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii. Do badania włączono ponad 11 500 hospitalizowanych pacjentów, których przydzielono do następujących ramion badania – lopinawir/rytonawir, kortykosteroidy (w tym niska dawka deksametazonu), hydroksychlorochina, azytromycyna, tocilizumab oraz osoczę ozdrowieńców.

Dnia 16 czerwca 2020 r. na stronie <https://www.recoverytrial.net/> opublikowano pierwsze wyniki badania RECOVERY dla porównania skuteczności klinicznej deksametazonu w COVID-19²¹, natomiast publikacja pełnotekstowa ukazała się w czasopiśmie *The New England Journal of Medicine* 17 lipca 2020. Do ramienia badanego włączono 2 104 pacjentów, natomiast do grupy kontrolnej (standardowa opieka – ang. *Standard of care, SoC*) włączono 4 321 pacjentów.

Opublikowane wyniki badania, stanowiącego największą dotychczas przeprowadzoną próbę kliniczną, oceniającą bezpieczeństwo i skuteczność stosowania deksametazonu względem standardowej opieki, wskazują na zasadność wdrożenia leczenia deksametazonem w populacji pacjentów wymagających wspomaganie oddechowego. Dane potwierdzają korzyść kliniczną u pacjentów wymagających inwazyjnej wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii.

Wyniki wskazują, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 zastosowanie deksametazonu wiąże się z redukcją 28-dniowej śmiertelności (odsetek zgonów: 22,9% vs. 25,7%), RR=0,83 (95%CI: 0,75; 0,93), p<0,001. Autorzy badania wskazują, że ryzyko zgonu w okresie 28 dni zostało istotnie zredukowane u pacjentów, u których objawy trwały dłużej niż 7 dni. Analiza w podgrupach pacjentów wskazuje, że najwyższą korzyść zdrowotną uzyskują pacjenci poddawani mechanicznej wentylacji (RR=0,64; 95%CI: [0,51; 0,81]; p<0,001). Istotną statystycznie różnicę na korzyść ramienia deksametazonu odnotowano również u pacjentów wymagających tlenoterapii (RR=0,82; 95%CI: [0,72; 0,94]; p=0,0042). Nie odnotowano natomiast korzyści zdrowotnych ze stosowania deksametazonu w populacji pacjentów niewymagających wspomaganie oddechowego (brak istotnych statystycznie różnic).

U pacjentów z grupy przyjmującej deksametazon zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe prawdopodobieństwo wypisu w ciągu 28 dni (RR=1,10; 95%CI: [1,03; 1,17]).

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń. Niepewność oszacowań wynika m.in. z modyfikacji protokołu badania w toku trwania próby klinicznej.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 9.

3.1.1.2. Badanie Corral 2020

Badanie Corral 2020 stanowi wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie bez zaślepienia. W badaniu uczestniczyło 85 pacjentów – do grupy pacjentów stosujących metyloprednizolon (MTP) włączono 56 pacjentów (22 pacjentów zrandomizowano a 34 przypisano na podstawie decyzji lekarza), natomiast do grupy pacjentów stosującej SoC bez MTP włączono 29 osób.

Wyniki próby klinicznej Corral 2020 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania metyloprednizolonu względem SoC w zakresie złożonego punktu końcowego – wewnątrzszpitalny zgon z dowolnego powodu, pogorszenie stanu zdrowia skutkujące przeniesieniem na OIT, pogorszenie wydolności oddechowej skutkujące koniecznością wdrożenia wentylacji inwazyjnej (analiza ITT: (RR=0,55; 95%CI: [0,33; 0,91]; p=0,025)), jak również samego przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego (analiza *per protocol*: RR=0,29, 95% CI: [0,1; 0,90]).

W analizie częstości zgonów oraz konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą pacjentów stosujących i niestosujących MTP.

Interpretacja wyników badania Corral 2020 powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń. Niepewność oszacowań wynika z przyjętej metodyki badania (częściowa randomizacja,

brak *allocation concealment*, brak zaślepienia), wielkości populacji w badaniu, różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do porównywanych grup, jak również typu publikacji – pre-print.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 10.

3.1.2. Badania obserwacyjne

3.1.2.1. Metyloprednizolon

W 5 zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych w ramach terapii kortykosteroidami stosowano metyloprednizolon (Fadel 2020, Wang 2020, Wu 2020a, Sanz Herrero 2020). W badaniu Sanz Herrero 2020 oceniono efektywność kliniczną metyloprednizolonu jako terapii dodanej do tocilizumabu.

Istotnie statystycznie różnice na korzyść metyloprednizolonu względem braku GKS / SoC odnotowano dla:

- częstości występowania zgonów – Fadel 2020 i Wu 2020a;
- konieczności wdrożenia wentylacji mechanicznej – Fadel 2020;
- średniej długości pobytu w szpitalu (8 vs 5 dni) – Fadel 2020;
- przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego – Fadel 2020;
- złożonego punktu końcowego – przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego, pogorszenia niewydolności oddechowej wymagającej wentylacji mechanicznej lub zgonu w szpitalu z jakiegokolwiek przyczyny – Fadel 2020.

Wzrost ryzyka przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii lub wzrost ryzyka zgonu w wyniku zastosowania GKS odnotowano natomiast w badaniu Wang 2020. Należy jednak zaznaczyć, że wyniki badania Wang 2020 należy interpretować z uwzględnieniem jego ograniczeń, przede wszystkim w zakresie istotnej statystycznie heterogeniczności w charakterystyce wyjściowej pacjentów porównywanych grup, świadczącej o cięższej postaci choroby w grupie pacjentów stosujących metyloprednizolon – spośród wszystkich 55 pacjentów w stanie ciężkim 42 otrzymywało kortykosteroidy.

W badaniu, w którym metyloprednizolon stosowano jako terapię dodaną do tocilizumabu (Sanz Herrero 2020) odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie pacjentów stosujących GKS względem pacjentów w grupie kontrolnej, przy istotnie statystycznych różnicach w zakresie wydłużenia czasu hospitalizacji w ramieniu z MTP.

Należy zaznaczyć, że opisane badania pierwotne są doniesieniami o niższym poziomie wiarygodności. Z uwagi na zastosowaną metodykę (badania kohortowe, retrospektywne) oraz małą liczebność badanych prób (< 100 pacjentów w badaniach Wu 2020a oraz Sanz Herrero 2020) i istotne różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów (wyższy odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby w grupie GKS – Wang 2020), wyniki obarczone są wysoką niepewnością.

3.1.2.2. Glikokortykosteroidy

W 10 zidentyfikowanych badaniach retrospektywnych w ramach terapii glikokortykosteroidami stosowano metyloprednizolon, deksametazon, prednizolon lub hydrokortyzon, w określonych, ekwiwalentnych dawkach. W żadnym z badań nie przedstawiono wyników analiz w podgrupach ze względu na zastosowany GKS.

Wyniki w zakresie redukcji ryzyka zgonu dla porównania skuteczności glikokortykosteroidów względem SoC w Covid-19 są niejednoznaczne – istotnie statystycznie różnice na korzyść glikokortykosteroidów względem braku GKS/SoC odnotowano dla częstości zgonów szpitalnych (Fernandez-Cruz 2020) oraz redukcji zgonów ogółem (Fernandez-Cruz 2020, Bani-Sadr 2020). Wzrost ryzyka zgonu w grupie pacjentów leczonych GKS odnotowano natomiast w badaniach Wu 2020b i Zhou 2020, a w badaniu Li 2020 odnotowano wzrost ryzyka zgonu w trakcie hospitalizacji w grupie pacjentów stosujących wysokie dawki GKS.

Istotne statystycznie różnice na korzyść glikokortykosteroidów względem braku GKS/SoC odnotowano w zakresie:

- przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii z oddziału ogólnego – Albani 2020, Majmundar 2020;
- konieczności intubacji pacjenta – Majmundar 2020;
- wypisu pacjenta ze szpitala – Feng 2020, Majmundar 2020.

Wyniki badań Wu 2020b, Feng 2020 oraz Shang 2020 wskazują, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 występuje tendencja w kierunku wydłużenia czasu hospitalizacji u pacjentów leczonych z wykorzystaniem glikokortykosteroidów.

W Tabeli 5 zestawiono wyniki badań pierwotnych w zakresie wszystkich analizowanych punktów końcowych. Dodatkowo przeprowadzono porównanie wyników badań pierwotnych w zakresie ryzyka zgonu wraz z oceną istotności wyniku oraz poziomu wiarygodności dowodów naukowych. W załączniku 1 zamieszczono krytyczne oceny badań pierwotnych stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej kortykosteroidów w COVID-19.

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną – glikokortykosteroidy. (Wyniki w zakresie parametrów względnych pochodzą z publikacji)

L.p.	Autor badania, rok / akronim	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Przeniesienie na OIOM / OIT	Konieczność wentylacji mechanicznej	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Progresja choroby
DEX vs SoC										
1.	RECOVERY	C	2 104	4 321	RR=0,83 (95% CI: 0,74; 0,92), NNT=33		RR=0,76 (95% CI: 0,61; 0,96), NNT=52	RR=1,11 (95% CI: 1,04; 1,19), NNT=29		
MTP vs SoC										
2.	Corral 2020	E	56	29		ITT: RR=0,52 (95% CI: 0,22; 1,24) PP: RR=0,29 (95% CI: 0,1; 0,90)				
						RR=0,55 (95%CI: 0,33; 0,91), NNT=7				
3.	Fadel 2020	E	132	81	OR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,91), NNT=8	OR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,88), NNT=7	OR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,92), NNT=7		p <0,001	
4.	Wang 2020	E	73	42	OR=3,62 (95% CI: 1,26; 10,4), NNT=5					
5.	Wu 2020a	E	50	34	HR=0,38 (95% CI: 0,20; 0,72), NNT=6					
Glikokortykosteroidy vs SoC (brak GKS)										
1.	Wu 2020b	E	690	1 073	*HR=1,77 (1,08; 2,89), NNT=7 **HR=2,07 (1,08; 3,98), NNT= 3				*p<0,001	(progresja do stanu krytycznego) p<0,001
2.	Fernandez-Cruz 2020	E	396	67	#HR=0,51 (95% CI: 0,27; 0,96), NNT=10					
3.	Albani 2020	E	559	844		OR=0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), NNT=18				
4.	Bani-Sadr 2020	E	119	85	HR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,97), NNT=50					
5.	Feng 2020	E	75	331					p<0,001	##
6.	Shang 2020	E	*76, **77	*150, **62					p<0,05	
7.	Lu 2020	E	151	93						
8.	Majmundar 2020	E	60	145		HR=0,15 (95% CI: 0,07; 0,33)	Intubacja: HR=0,31 (95% CI: 0,14; 0,70)	HR=0,16 (95% CI: 0,07; 0,34)		
9.	Li 2020	E	341	207	#Wysokie dawki: HR=3,5 (95% CI: 1,8; 6,9) #Niskie dawki					
10.	Zhou 2020	E	57	134	\$OR=2,79 (95%CI: 1,44; 5,38)					
MTP + TOC + SoC vs TOC + SoC(brak GKS)										
1.	Sanz Herrero 2020	E	56	16	RR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,47), NNT=2				p=0,028	

* stan ciężki; ** stan krytyczny; # zgon w trakcie hospitalizacji; ## progresja choroby jako konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon; \$ obliczenia własne Agencji

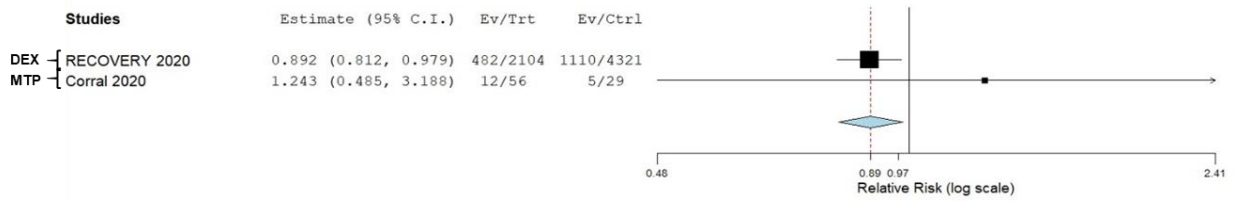
3.1.3. Analiza skuteczności w zakresie ryzyka zgonu

Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – glikokortykosteroidy

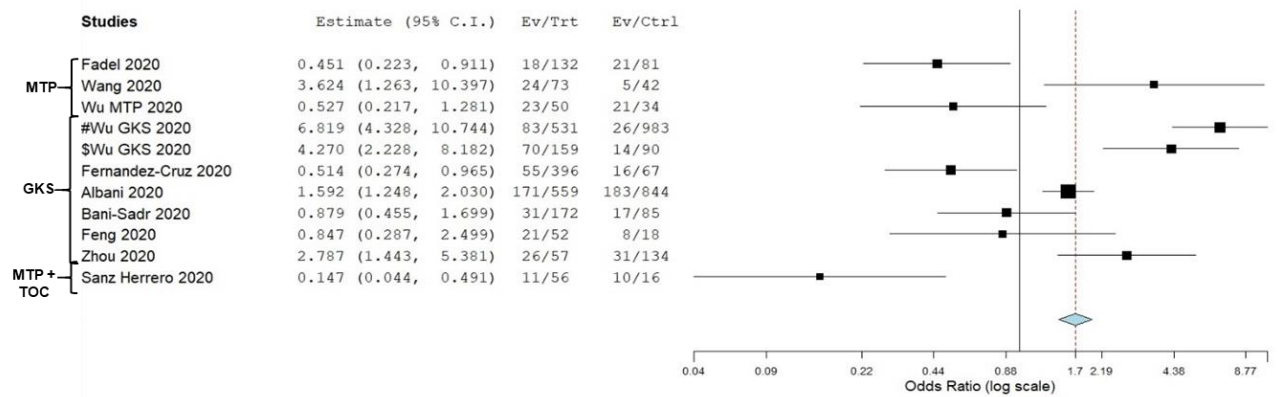
Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
Deksametazon vs SoC				
RECOVERY	¹ 482/2 104 (22,9%)	¹ 1110/4321 (25,7%)	¹ RR=0,83 (0,75; 0,93); NNT=33	C
	² 95/324 (29,3%)	² 283/683 (41,4%)	² RR=0,64 (0,51; 0,81), NNT=9	
³ 298/1 279 (23,3%)	³ 682/2604 (26,2%)	³ RR=0,82 (0,72; 0,94), NNT=30		
⁴ 89/501 (17,8%)	⁴ 145/1 034 (14%)	⁴ RR=1,19 (0,91; 1,55)		
Metylprednizolon vs SoC				
Corral 2020	12/56 (21%) [#] 9/49 (18%) ^{##}	5/29 (17%)	RR=1,24 (0,49; 3,19) [#] RR=1,07 (0,40; 2,87) ^{##}	E
Fadel 2020	18/132 (13,6%)	21/81 (26,3%)	OR=0,45 (0,22; 0,91), NNT=8	E
Wang 2020^a	24/73 (32,9%)	5/42 (11,9%)	OR=3,62 (1,26; 10,4), NNT=5	E
Wu 2020a	23/50 (46,0%)	21/34 (61,8%)	HR=0,38 (0,20; 0,72)	E
			\$OR=0,53 (0,12; 1,28)	
Glikokortykosteroidy vs SoC				
Wu 2020b	*83/531 (15,6%) **70/159 (44,0%)	*26/983 (2,6%) **14/90 (15,6%)	\$OR=6,8 (4,33; 10,74), NNT=7 \$OR=4,2 (2,23; 8,18), NNT=3	E
Fernandez-Cruz 2020	55/396 (13,9%)	16/67 (23,9%)	HR=0,51 (0,27; 0,96) \$OR=0,51 (0,27; 0,97), NNT=10	E
Albani 2020	171/559 (30,6%)	183/844 (21,7%)	OR=1,57 (1,23; 2,01) \$OR=1,59 (1,25; 2,03), NNT=11	E
			^OR=1,15 (0,90; 1,45)	
Bani-Sadr 2020	31/172 (18%)	17/85 (20%)	HR=0,47 (0,23; 0,97)	E
			\$OR=0,88 (0,46; 1,70)	
Feng 2020	21/52 (40,4%)	8/18 (44,4%)	\$OR=0,85 (0,29; 2,50)	E
Zhou 2020	26/57 (45,6%)	31/134 (23,1%)	\$OR=2,79 (1,44; 5,38), NNT=4	E
Lu 2020	bd	bd	OR=1,05 (0,15; 7,46)	E
Majmundar 2020	8/bd (14,55%)	34/bd (25%)	^HR=0,53; (0,22; 1,31) ^^HR=0,62 (0,29; 1,35)	E
Li 2020	bd	bd	Wysokie dawki GKS: ^HR=3,5 (1,8; 6,9) ^^HR=3,32 (1,85; 5,97)	E
			Niskie dawki GKS: ^HR=1,26 (0,61; 2,58) ^^HR=1,07 (0,57; 2,01)	
MTP + TOC + SoC vs TOC + SoC(brak GKS)				
Sanz Herrero 2020	11/56 (19,6%)	10/16 (62,5%)	RR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,47) \$OR=0,15 (0,04; 0,49), NNT=2	E

1 – Pacjenci ogółem; 2 – Pacjenci wymagający wentylacji (na początku badania); 3 – Pacjenci wymagający tlenoterapii; 4 – Pacjenci niewymagający wsparcia oddechowego; [#]Złożony punkt końcowy - przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgon # analiza ITT ## analiza *per protocol*; *stan ciężki; ** stan krytyczny; ^ analiza uwzględniająca czynniki zakłócające; ^^ wynik skorygowany; ^^^ wynik nieskorygowany; \$ obliczenia własne Agencji

Rysunek 1. Wyniki badań prospektywnych eksperymentalnych (RECOVERY, Corral 2020) wyrażone ryzykiem względnym zgonu (RR) dla porównania GKS względem SoC / braku stosowania GKS



Rysunek 2. Wyniki badań obserwacyjnych retrospektywnych wyrażone ilorazem szans wystąpienia zgonu (OR) dla porównania GKS względem SoC / braku stosowania GKS



– pacjenci w stanie ciężkim; \$ – pacjenci w stanie krytycznym

3.2. Wyniki badań wtórnych

W Tabeli 8 zestawiono opis metodyki oraz wnioski zidentyfikowanych badań wtórnych.

Odnalezione badania wtórne (Gangopadhyay 2020, Lu 2020, Ye 2020, Singh 2020) stanowią analizę wyników badań niższej jakości (obserwacyjne – głównie kohortowe, retrospektywne). Jedynie w PS Singh 2020 uwzględnione zostało randomizowane badanie kliniczne (RECOVERY).

Należy zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do przeglądu AOTMiT oraz zidentyfikowanych badań wtórnych przedstawia Tabela 7.

Wyniki metaanalizy Gangopadhyay 2020 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka zgonu u pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym, u których wdrożono leczenie kortykosteroidami względem pacjentów nieleczonych. **Autorzy pracy wnioskują, że kortykosteroidy powinny być stosowane u pacjentów z COVID-19 i krytycznym niedoborem kortykosteroidów spowodowanym chorobą towarzyszącą** (*Critical illness-related corticosteroid insufficiency, CIRCI*). Zastosowanie kortykosteroidów można również rozważyć w przypadku pacjentów z zespołem ostrej niewydolności oddechowej (ARDS).

Autorzy przeglądu systematycznego i metaanalizy Lu 2020 wnioskują natomiast, że **terapia kortykosteroidami może zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów z łagodną postacią COVID-19**. Nie stwierdzono związku między terapią kortykosteroidami a śmiertelnością w grupie pacjentów z ciężkimi objawami choroby. W kontekście badań klinicznych, akceptowalna może być krótkotrwała systemowa terapia glikokortykosteroidami.

Wnioski autorów przeglądu systematycznego Ye 2020 wskazują, że stosowanie kortykosteroidów może zmniejszać ryzyko zgonu oraz skracać czas konieczności wykonywania mechanicznej wentylacji u pacjentów z COVID-19 z ARDS (niska jakość dowodów). U pacjentów z ciężkim (ale nie krytycznym) przebiegiem COVID-19 wyniki metaanalizy dwóch badań nie osiągnęły progu istotności statystycznej, jednak autorzy przeglądu wskazują, że stosowanie GKS może zwiększać ryzyko zgonu (bardzo niska jakość dowodów).

W przeglądzie systematycznym Singh 2020 wskazano, że wyciągnięcie jednoznacznych wniosków wskazujących na korzyści terapeutyczne ze stosowania kortykosteroidów na podstawie dostępnych wyników badań obserwacyjnych jest trudne. **Zwrócono jednak zwrócić uwagę na badanie RECOVERY, w którym stosowanie deksametazonu u pacjentów w stanie ciężkim pozwoliło na uzyskanie znamienne lepszych wyników niż w grupie pacjentów nie stosujących kortykosteroidu**. Niemniej jednak autorzy pracy wskazali, że dla wyciągnięcia jednoznacznych wniosków w zakresie skuteczności kortykosteroidów w COVID-19 kluczowe jest potwierdzenie wyników badania RECOVERY w ramach kolejnych poprawnych metodycznie prób klinicznych.

Tabela 7. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	Gangopadhyay 2020	Lu 2020	Ye 2020	Singh 2020
Horby 2020 (RECOVERY)	+	-	-	-	+
Corral 2020	+	-	-	-	-
Fadel 2020	+	-	-	-	+
Wang 2020	+	+	-	+	+
Wu 2020a	+	+	+	+	+
Wu 2020b	+	-	-	-	-
Fernandez-Cruz 2020	+	-	-	-	-
Albani 2020	+	-	-	-	-
Bani-Sadr 2020	+	-	-	-	-
Feng 2020	+	-	-	-	-
Shang 2020	+	-	+	-	-
Zhou 2020	+	+	+	-	-
Lu 2020	+	+	-	+	+
Majmundar 2020	+	-	-	-	-
Li 2020	+	-	-	+	-
Sanz Herrero 2020	+	-	-	-	-
Choroboczek 2020	-^	-	-	-	+
Guan 2020	-^	+	-	-	-
Xu 2020	-^^	-	-	+	-
Yan 2020	-^^	-	-	+	-
Yin 2020	-^	-	+	-	-
Ni 2020	-^	-	+	-	-

„+” badanie włączone do przeglądu; „-” badanie niewłączone do przeglądu; ^ - zbyt mała wielkość próby; ^^ brak analizy punktów końcowych dla skuteczności lub profilu bezpieczeństwa GKS

Tabela 8. Charakterystyka włączonych badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
<p>Gangopadhyay 2020 doniesienie kategorii PRE-PRINT</p>	<p>Metaanaliza – zastosowanie kortykosteroidów w leczeniu krytycznie chorych pacjentów z COVID-19.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • oddzielne wyniki dla pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami; • badanie dotyczące zakażeń koronawirusami; • zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) musiał wystąpić na skutek zakażenia koronawirusem; • wszyscy pacjenci w ramieniu aktywnej terapii musieli być leczeni sterydami. <p>W abstrakcie wskazano, iż selekcja badań nastąpiła na podstawie kryteriów PICO, lecz w publikacji ich nie przedstawiono.</p> <p>W opracowaniu nie uwzględniono publikacji poglądowych, opisów pojedynczych przypadków oraz publikacji, w których nie przedstawiono oddzielnych wyników dla pacjentów leczonych sterydami.</p> <p>Do oceny włączonych badań wykorzystano narzędzie Cochrane Collaboration. Ocenę ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą „funnel plots”.</p>	<p><u>W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące COVID-19.</u></p> <p>Odnaleziono 9 badań, które spełniały kryteria włączenia i zostały uwzględnione w przeglądzie. Spośród nich 5 badań dotyczyło pacjentów z COVID-19 (badania kohortowe, N=1781):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wu 2020 (N=201, GKS - 84, no-GKS - 117), – Zhou 2020 (N=191, GKS – 59, no-GKS - 132), – Guan 2020 (N=1099, GKS – 37, no-GKS - 1062), – Wang 2020 (N=46, GKS no-GKS - 46), – Lu 2020 (N=244, GKS – 87, no-GKS – 157). 	<p>Umiarkowana jakość</p>	<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla śmiertelności wśród pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=1,26 (95CI: 0,95-1,66) p=0,095; I² = 74,46); <p>W badaniach Wu 2020, Wan 2020 i Lu 2020 uwzględniono wyłącznie pacjentów z ARDS. Metaanaliza tych badań również nie wykazała istotnych statystycznie różnic dla śmiertelności wśród pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RR=0,91 (95%CI: 0,63-1,325) p=0,636; I²=63,38); 	<p>Kortykosteroidy powinny być stosowane u pacjentów z COVID-19 i krytycznym brakiem kortykosteroidów spowodowanym chorobą towarzyszącą (<i>Critical illness-related corticosteroid insufficiency</i>, CIRCI), ich zastosowanie można rozważyć w przypadku pacjentów z ARDS.</p> <p>Wyniki metaanalizy nie wykazały wyższej śmiertelności pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym, u których stosowano kortykosteroidy względem pacjentów nieleczonych kortykosteroidami.</p> <p>Pomimo licznych ograniczeń, związanych głównie z metodyki uwzględnieniem badań (badania retrospektywne), metaanaliza wskazuje na nieszkodliwość zastosowania kortykosteroidów wśród krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 i ARDS.</p>
<p>Lu 2020</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <p>P: pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19, SARS lub MERS</p> <p>I: kortykosteroidy, kortykosteroidy + terapia systemowa</p> <p>C: placebo, terapia systemowa</p>	<p><u>W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące COVID-19.</u></p> <p>Odnaleziono 23 badania, które spełniały kryteria włączenia i zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>	<p>Wysoka jakość</p>	<p>Śmiertelność oceniano w 4 badaniach (N=737). Terapia kortykosteroidami nie redukowała ryzyka zgonu u pacjentów z COVID-19 (RR=2,0; 95% CI: 0,7; 5,8; I²=90,9%).</p> <p>Czas trwania gorączki oceniano w 1 badaniu. Czas trwania gorączki u pacjentów z COVID-19 był istotnie statystycznie krótszy w grupie leczonej</p>	<p>Terapia kortykosteroidami może zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów zakażonych koronawirusem, którzy mają łagodne objawy choroby. Nie stwierdzono związku między terapią</p>

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
	<p>O: śmiertelność (pierwszorzędowy punkt końcowy), czas trwania zapalenia płuc, czas trwania hospitalizacji, czas trwania gorączki, inne zdarzenia niepożądane, takie jak: infekcje (bakteryjne lub grzybicze), kaliopenia, martwica kości udowej (ang. osteonecrosis of femoral head, ONFH).</p> <p>S: randomizowane badania kliniczne (RCT), badania kohortowe z grupą kontrolną, w których porównywano stosowanie kortykosteroidów z placebo lub porównywano stosowanie kombinacji kortykosteroidów i leczenia systemowego z samym leczeniem systemowym.</p> <p>Włączano wyłącznie badania opublikowane w języku angielskim lub chińskim, publikacje pełnotekstowe.</p> <p>Do przeglądu nie włączano abstraktów konferencyjnych oraz badań, w których pominięto niezbędne informacje.</p> <p>Do oceny włączonych badań wykorzystano: Cochrane risk-of-bias tool dla badań RCT, Skala NOS dla badań kohortowych.</p> <p>Jakość dowodów oceniono za pomocą narzędzia GRADE.</p>	<p>Spośród nich 5 badań (badania kohortowe) dotyczyło pacjentów z COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zhou 2020 (dorośli, wszystkie stopnie ciężkości choroby, N=191, interwencja: kortykosteroidy), - Wu 2020 (dorośli, ciężka postać choroby, N=201, interwencja: metylprednizolon), - Yin 2020 (dorośli, ciężka postać choroby, N=46, interwencja: metylprednizolon), - Shang 2020 (dorośli, umiarkowana lub ciężka postać choroby, N=416, interwencja: metylprednizolon), - Ni 2020 (dorośli, umiarkowana lub ciężka postać choroby, N=72, interwencja: metylprednizolon). 		<p>kortykosteroidami niż w grupie nieotrzymującej takiej terapii (WMD=-3,2 dni; 95% CI: -3,6; -2,9).</p> <p>Czas trwania zapalenia płuc oceniano w 1 badaniu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnoszących się do czasu trwania zapalenia płuc między pacjentami leczonymi kortykosteroidami i pacjentami nie otrzymującymi takiej terapii (WMD=-1,0 dni; 95% CI: -2,9; 0,9).</p> <p>Czas trwania hospitalizacji oceniano w 1 badaniu. Pacjenci otrzymujący kortykosteroidy wymagali dłuższej hospitalizacji niż pacjenci nieleczeni kortykosteroidami (WMD=2,4; 95% CI: 1,4; 3,4).</p> <p>Nie przeprowadzono metaanalizy wyników odnoszących się do bezpieczeństwa stosowania kortykosteroidów u pacjentów z COVID-19.</p> <p><u>Ocena i ograniczenia włączonych badań wg autorów przeglądu:</u></p> <p>Jakość dowodów była bardzo niska. Ocena wg GRADE dla wszystkich punktów końcowych (śmiertelność, czas trwania gorączki, czas trwania zapalenia płuc, czas trwania hospitalizacji) była bardzo niska.</p> <p>Ocena badań wg skali NOS: Zhou 2020: 4 pkt, Wu 2020: 5 pkt, Yin 2020: 5 pkt, Shang 2020: 5 pkt, Ni 2020: 5 pkt.</p> <p>Ze względu na niewielką liczbę badań nie było możliwości przeprowadzenia analiz w subgroupach w zależności od dawki i rodzaju kortykosteroidów.</p>	<p>kortykosteroidami a śmiertelnością w grupie pacjentów z ciężkimi objawami choroby. W kontekście badań klinicznych, akceptowalna może być krótkotrwała systemowa terapia kortykosteroidami.</p>
Ye 2020	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne (RCT), badania kohortowe i kliniczno-kontrolne, w których porównywano stosowanie kortykosteroidów vs brak kortykosteroidów u pacjentów z COVID-19, SARS lub MERS. <p>Do oceny włączonych badań wykorzystano: Cochrane risk-of-bias tool dla badań RCT,</p>	<p><u>W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące COVID-19.</u></p> <p>Spośród włączonych do przeglądu badań 6 dotyczyło populacji z COVID-19, wszystkie z nich były badaniami kohortowymi:</p>	Umiarkowana jakość	<p>Populacja COVID-19 z ARDS (n=84):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w badaniu Wu 2020 – istotna statystycznie redukcja śmiertelności (HR=0,41, 95% CI: 0,20; 0,83, MD 29,2%) – niska jakość dowodów. <p>Populacja z ciężką postacią COVID-19 (ale nie krytyczną) - u pacjentów stosujących kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metaanaliza badań Li 2020 i Lu 2020 (n=331) – możliwy wzrost śmiertelności, ale brak 	<p>Terapia kortykosteroidami może zmniejszać ryzyko zgonu oraz skracać czas konieczności wykonywania mechanicznej wentylacji u pacjentów z COVID-19 z ARDS (niska jakość dowodów), jak również może zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów z ciężkim, ale nie krytycznym</p>

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
	Skala NOS dla badań obserwacyjnych. ROBIS risk of bias tool dla przeglądów systematycznych. Jakość dowodów oceniono za pomocą narzędzia GRADE.	– badanie Wu 2020 dla populacji COVID-19 z ARDS (n=84) – badania Li 2020, Lu 2020, Wang 2020, Xu 2020 i Yan 2020 dla populacji COVID-19 bez ARDS (N=679).		istotności statystycznej różnic (HR=2,30 (95% CI: 1,00; 5,29); • badanie Wang 2020 raportuje wzrost ryzyka w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon lub przyjęcie na OIOM • badanie Xu 2020 i Yan 2020 sugerują możliwe wydłużenie czasu wydalania wirusa. Bardzo niska jakość dowodów.	przebiegiem COVID-19 (bardzo niska jakość dowodów).
Singh 2020	Przegląd systematyczny w zakresie roli kortykosteroidów w COVID-19. Kryteria włączenia: Brak dostępu do załącznika, w którym zamieszczono opis. Brak informacji o narzędziach wykorzystanych do oceny włączonych badań.	<u>W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące COVID-19.</u> 6 badań oceniających efekt terapeutyczny kortykosteroidów, w tym: – 1 badanie RCT (RECOVERY Trial)4; – 1 badanie quasi-prospektywne (Fadel 2020); – badania retrospektywne (Wu 2020, Lu 2020, Wang 2020, Choroboczek 2020).	Niska jakość / krytycznie niska jakość*	<i>Badanie RECOVERY - wyniki opisano w rozdziale 4.1.1. dokumentu.</i> Z 5 badań obserwacyjnych (4 retrospektywnych i 1 quasi-prospektywnego) 3 wykazały korzyści ze stosowania kortykosteroidów a 2 nie wykazały korzyści. Poprawę parametrów u pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim i krytycznym stosujących kortykosteroidy zaobserwowano w zakresie: Redukcji czasu hospitalizacji, zapobiegania pogorszenia parametrów oddechowych, progresji do ARDS (Fadel 2020), szybszej normalizacji temperatury i stanu natlenienia (Wang 2020), redukcji częstości intubacji i wentylacji mechanicznej (Choroboczek 2020). Żadne z powyższych badań nie oceniało leczenia u pacjentów z łagodnym przebiegiem COVID-19, a większość pacjentów otrzymywała inne leki.	Wyniki badań obserwacyjnych są niejednorodne, co powoduje, że wyciągnięcie na ich podstawie jednoznacznych wniosków wskazujących na korzyści terapeutyczne ze stosowania kortykosteroidów jest trudne. Należy jednak zwrócić uwagę na badanie RECOVERY, które wykazało znacznie lepsze wyniki u osób w stanie ciężkim stosujących deksametazon. Niemniej jednak zwraca się uwagę, że dla wyciągnięcia istotnego wniosku potrzebnych jest więcej badań, pozwalających odtworzyć wynik pokazany w badaniu RECOVERY.

*brak dostępu do materiałów wskazanych w treści przeglądu jako zawierające informacje uzupełniające o metodyce.

Skróty: N – liczba pacjentów w badaniu / grupie; RR – ryzyko względne (ang. relative risk); CI – przedział ufności (ang. confidence interval); I² – współczynnik informujący o heterogeniczności badań; WMD – średnia ważona różnica (ang. weighted mean differences); NOS – ang. Newcastle-Ottawa Scale; GRADE – ang. Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation; GKS – glikokortykosteroidy; no-GKS – brak stosowania glikokortykosteroidów

4. WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, pozwalające wnioskować o możliwie pozytywnym efekcie terapeutycznym ze stosowania glikokortykosteroidów w postaci deksametazonu u pacjentów z COVID-19. Należy przy tym zaznaczyć, że wspomniane korzyści zauważalne są jedynie w populacji pacjentów o cięższym przebiegu COVID-19 tj. wymagających wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii.

Wyniki zidentyfikowanych badań pierwotnych, w których do leczenia standardowego dodano metyloprednizolon wskazują na możliwe korzyści względem pacjentów leczonych bez MTP w zakresie redukcji zgonów oraz częstości przeniesienia pacjenta na oddział intensywnej terapii.

Analiza wyników odnalezionych badań obserwacyjnych, prezentujących wyniki dla GKS bez wyszczególnienia konkretnych leków, nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków w zakresie wpływu stosowania glikokortykosteroidów na uzyskiwane efekty terapeutyczne względem leczenia standardowego bez GKS. Należy jednak wskazać, że zaobserwowany w 4 badaniach istotny statystycznie dłuższy czas hospitalizacji u pacjentów stosujących GKS może mieć związek z tendencją w kierunku częstszego stosowania GKS u pacjentów z cięższym przebiegu COVID-19 – brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

W odnalezionych badaniach pierwotnych występują liczne ograniczenia (retrospektywny charakter większości badań, krótki czas obserwacji, heterogeniczność w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów, niska liczebność prób, brak analiz z podgrupach ze względu na konkretny GKS), a ich wiarygodność oceniana jest jako niska.

Wyniki zidentyfikowanych badań wtórnych są spójne z wnioskami przeprowadzonego przeglądu. Zwraca się tym samym uwagę na konieczność prowadzenia dalszych, wyższej jakości badań pierwotnych.

ANEKS

Tabela 9. Opis metodyki i wyników badania RECOVERY (Horby 2020)

Badanie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), NCT04381936						
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Badanie RCT, otwarte, wieloośrodkowe, fazy II i III; Randomizacja 1:2	N=6 425, Kryteria włączenia: hospitalizacja; infekcja SARS-CoV-2 (<u>podejrzanie kliniczne lub potwierdzenie laboratoryjne</u>); brak przeciwskażeń klinicznych do udziału w badaniu na podstawie analizy historii medycznej przeprowadzonej przez lekarza prowadzącego. Początkowo włączano pacjentów ≥ 18 r.ż., 9.05.2020 limit wiekowy zniesiono. Kobiety ciężarne i karmiące mogły brać udział w badaniu.	Ni=2104 Glikokortykosteroidy – deksametazon (6 mg 1x1 i.v. lub p.o. / 10 dni) n= 2104 (jedno z ramion badania*) W obydwu ramionach badania przyjmowano lopinawir / rytonawir (0,5% vs. 0,5%), hydroksychlorochinę (1% vs. 1%), azytromycynę (24% vs. 25%), tocilizumab lub sarilumab (2% vs. 3%)	Nk=4 321 Terapia standardowa	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Modyfikacje protokołu w trakcie trwania badania; – Randomizacja bez stratyfikacji; – 12% pacjentów w grupie DEX i 10% pacjentów w grupie kontrolnej o negatywnym wyniku testu na SARS-CoV-2; – Brak informacji o utracie pacjentów z badania; – W ramieniu terapii standardowej 8% pacjentów otrzymywało deksametazon w ramach opieki klinicznej. – W publikacji znajdują się wstępne wyniki badań (preliminary reports) 	
Charakterystyka populacji						
Wiek w latach, średnia (sd)		66,9 (15,4)	65,8 (15,8)			
<70		54%	58%			
≥70 do <80		22%	20%			
≥80		24%	22%			
Mężczyźni, n (%)		1 338 (64)	2 750 (64)			
Wsparcie oddychania, n (%)	Brak tlenoterapii	501 (24)	1 034 (24)			
	Tlenoterapia	1 279 (61)	2 604 (60)			
	Inwazyjna wentylacja mechaniczna	324 (15)	683 (16)			
Obciążenie innymi chorobami (%)	Cukrzyca	25	24			
	Choroba serca	28	27			
	Przewlekła choroba płuc	20	22			
	Gruźlica	<0,5	<0,5			
	HIV	1	<0,5			
	Ciężka choroba wątroby	2	2			
	Ciężka niewydolność nerek	8	8			
Jakakolwiek z powyższych	56	56				

Badanie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY), NCT04381936							
Wyniki							
Punkt końcowy		Okres leczenia (dni)	Interwencja - deksametazon	Kontrola – SoC	Parametr względny RR (95% CI) ^{^^}	Parametr bezwzględny NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
28-dniowa śmiertelność, n/N (%)	Ogółem	Mediana dla DEX: 6 dni	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	0,83 (0,75; 0,93)	33 (19,1; 112,1)[^]	
	Pacjenci wymagający wentylacji (na początku badania)		95/324 (29,3)	283/683 (41,4)	0,64 (0,51; 0,81)	8^{^^} 9 (5,6; 18,1)[^]	
	Pacjenci wymagający tlenoterapii		298/1 279 (23,3)	682/2604 (26,2)	0,82 (0,72; 0,94)	25^{^^} 30 (16,2; 175,6)[^]	
	Pacjenci niewymagający wsparcia oddechowego		89/501 (17,8)	145/1 034 (14)	1,19 (0,91; 1,55)	-	
Długość hospitalizacji	12 dni		13 dni	-	-		
Wypis ze szpitala w ciągu 28 dni (%)	1 413 (67,2)		2 745 (63,5)	1,10 (1,03; 1,17)	29 (16,5; 94,6)[^]		
Zgon lub konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)**	456/1780 (25,6)		994/ 3638 (27,3)	0,92 (0,84; 1,01)	-		
Konieczność wentylacji mechanicznej, n/N (%)**	102/1 780 (5,7)		285/3638 (7,8)	0,77 (0,62; 0,95)	52 (30,8; 166,9)[^]		
Zgon, n/N (%)	387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,92 (0,84; 1,03)	-			
Wnioski: Badacze wskazują, że terapia deksametazonem zmniejsza o 30% śmiertelność wśród pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji i o 20% wśród pacjentów otrzymujących tlen. Co istotne, nie wykazano skuteczności leku u pacjentów niewymagających wspomaganie oddychania.							

*Inne kortykosteroidy: prednizolon (max. 40 mg) - u kobiet w ciąży i karmiących piersią; metyloprednizolon (max. 32 mg); hydrokortyzon jako dodatkowa opcja u wcześniaków (0,5 mg/kg co 12h przez 7 dni, później co 3 dni); Interwencje w pozostałych ramionach badania: Lopinawir/Ritonawir (400mg, 100mg co 12 godzin /10 dni); Hydroksychlorochina (przez 10 dni); Azytromycyna (500mg /dzień przez 10 dni); Osocze ozdrowieńców (pojedyncza jednostka ABO zgodnego osocza (275mls +/- 75 mls) dożylnie pierwszego dnia i 2 dnia z przerwą minimum 12h; Tocilizumab (dawka zależna od masy ciała); ** wśród pacjentów niewymagających mechanicznej wentylacji na początku badania

[^]obliczenia własne Agencji; ^{^^} wartość z publikacji

Tabela 10. Opis metodyki i wyników badania Corral 2020

Corral 2020							
GLUCOCOID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
<p>Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, otwarte badanie kliniczne</p> <p>Okres badania: kwiecień-maj 2020 (brak szczegółowych danych)</p>	<p>N=85</p> <p>Pacjenci z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją SARS-CoV-2</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 r.ż.; czas trwania symptomów min. 7 dni; potwierdzona radiologicznie (CT lub rentgen) choroba płuc; choroba w postaci umiarkowanej do ciężkiej z: PaFi (PaO₂/FiO₂) < 300 lub SAFI (SAO₂/FiO₂) < 400 lub spełnione minimum 2 kryteria skali BRESCIA-COVID Respiratory Severity Scale (BCRSS); parametry laboratoryjne sugerujące ostry stan zapalny: CPR>15mg/dl, d-dimer>800mg/dl, ferrytyna>1000mg/dl lub il-6>20pg/ml.</p> <p><u>Kryteria wyłączenia:</u> intubacja lub wentylacja mechaniczna; hospitalizacja w OIT; uprzednie leczenie kortykosteroidami lub lekami immunosupresyjnymi; przewlekła choroba nerek z dializoterapią; ciąża.</p>	<p>Ni=56 (z czego: ramię nierandomizowane[#] - 22; ramię randomizowane -34)</p> <p>Metylprednizolon 40mg i.v. co 12h / 3 dni, następnie 20 mg co 12h /3 dni + SoC</p>	<p>Nk=29</p> <p>SoC</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Częściowa randomizacja badania (część pacjentów do ramienia interwencji została zrandomizowana, pozostali zostali przypisani na podstawie preferencji lekarza); - Istotne różnice pomiędzy grupami w charakterystyce pacjentów: SaO₂/FiO₂ (p<0,001) oraz CRP (p=0,016); - Mała liczebność badanej grupy; - Wyniki w publikacji stanowią jedynie analizę śródtęmnową; - Nie podano dawkowania innych terapii oraz czasu obserwacji pacjentów; - Mogą pojawiać się różnice w schematach postępowania między ośrodkami; - Ze względu na szybko pogarszający się przebieg niektórych przypadków COVID-19, przeniesienie na OIT lub NIV zaszło w ciągu pierwszych 24 h od włączenia do badania; - Publikacja typu pre-print 		
	<p>SoC: paracetamol, tlenoterapię, heparynę drobnocząsteczkową, antybiotykoterapię, azytromycynę, hydrochlorochinę, lopinawir, ritonawir</p>	<p>67 (11)</p>	<p>72 (13)</p>				
	<p>Wiek w latach , średnia (SD)^{##}</p>	<p>327 (93)</p>	<p>218 (86)</p>				
	<p>SaO₂/FiO₂, średnia (SD)^{##}</p> <p>CRP, średnia (SD)^{##}</p>	<p>14,3 (8,3)</p>	<p>18,8 (8,0)</p>				
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) / p	Barametr bezwzględny NNT (95% CI)	Istotność kliniczna
Złożony punkt końcowy – przyjęcie na OIOM, konieczność wentylacji inwazyjnej lub zgon**	analiza ITT	bd	19/56 (34%)	14/29 (48%)	0,55 (0,33; 0,91) / p=0,025	7*	
	analiza <i>per-protocol</i>		12/49 (24%)	14/29 (48%)	0,37 (0,19; 0,74) / p=0,0037	5 (2,2; 50,6)*	
Zgon	12/56 (21%) [#] 9/49 (18%) ^{##}		5/29 (17%)	1,24 (0,49; 3,19) ^{##} 1,07 (0,40; 2,87) ^{###}	-		
Przyjęcie na OIOM	8/56 (14%) [#] 4/49 (8%) ^{##}		8/29 (28%)	0,52(0,22; 1,24) ^{##} 0,29 (0,1; 0,90)^{###}	-		
Konieczność wentylacji inwazyjnej	6/56 (11%) [#] 3/49 (6%) ^{##}		3/29 (10%)	1,04 (0,28; 3,84) ^{##} 0,79 (0,19; 3,28) ^{###}	-		
<p>Stosowanie metyloprednizolonu wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem wystąpienia złożonego punktu końcowego w analizie ITT ze stratyfikacją ze względu na wiek (RR=0,55 [95% CI: 0,33; 0,91]; p=0,024). W analizie <i>per protocol</i> RR wyniósł 0,11 (0,01; 0,83) u pacjentów w wieku ≤72 lat, 0,61 (0,32; 1,17) w grupie >72 lat i 0,37 (0,19-0,74, p = 0,0037) w całej grupie po stratyfikacji ze względu na wiek. Spadek poziomów białka C-reaktywnego był bardziej wyraźny w grupie stosującej metyloprednizolon (p = 0,0003).</p>							
<p>Wnioski Autorów sugerują, że zastosowanie krótkiego cyklu leczenia metyloprednizolonem może mieć korzystny wpływ na wynik kliniczny ciężkiego zapalenia płuc COVID-19, zmniejszając ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii, wentylacji mechanicznej lub zgonu.</p>							

*obliczenia własne Agencji; ** analiza skorygowana o wiek pacjenta ***dane z publikacji ^w przypadku gdy zespół kliniczny zdecydował, że istnieje silna preferencja pacjenta do leczenia glikokortykoidami; # analiza ITT ##analiza per protocol

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Fadel 2020

Fadel 2020								
Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19								
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia			
Badanie obserwacyjne, quasi-eksperymentalne, wielośrodkowe, prowadzone w 5 szpitalach w Michigan Czas trwania badania: 12 - 27.03.2020 r.	N=213 pacjentów Pacjenci z potwierdzonym w RT-PCR COVID-19 w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.	Ni=132	Nk= 81	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Występują różnice w wyjściowej charakterystyce grup porównawczych; - Krótki okres obserwacji; - Niepełne raportowanie wyników analizy; - Nie podano dokładnego czasu obserwacji w badaniu; - Część osób z ramienia kontrolnego przyjmowała glikokortykosteroidy po wdrożeniu zaktualizowanego protokołu leczenia w COVID-19; - Do 9 kwietnia 2020 r. 51 (62,9%) pacjentów z kohorty SOC i 88 (66,7%) pacjentów z kohorty wczesnej kortykosteroidów zostało wypisanych ze szpitala; wyniki u tych pacjentów nie są znane. 			
	Kryteria włączenia: wiek ≥ 18 lat, potwierdzone zakażenie COVID-19, z radiograficznymi dowodami obustronnych nacieków płucnych i wymaganym podaniem tlenu przez nos kaniulą, kaniulą donosową o wysokim przepływie (HFNC) lub wentylacji mechanicznej.	metylprednizolon 0,5 - 1 mg / kg / dobę podzielony na 2 dawki i.v., 3 dni + SoC	SoC (tlenoterapia, HFNC, wentylacja inwazyjna, antybiotyki, leki przeciwwirusowe, leczenie wazoprezyjne lub terapia nerkozastępcza					
	Kryteria wyłączenia: pacjenci przeniesieni ze szpitala poza systemem, zmarli w ciągu 24 h od przywiezienia na oddział ratunkowy lub zostali przyjęci na mniej niż 24 h przed rozpoczęciem badania.							
	Wiek (IQR)	61 (51-72)	64 (51.5-3.5)					
	Mężczyźni	68 (51.5)	41 (50.6)					
	Choroby współistniejące (%)	Astma	12,9				19,8	
		Przewlekłe choroby nerek	43,5				51,9	
		POChP	9,1				18,5	
		Cukrzyca	51,5				45,7	
		Nadciśnienie	72,7				76,5	
	Inne terapie (%)	Choroba wieńcowa	15,2				22,2	
		Antybiotyki	74				80,2	
Hydroksychlorochina		78,8	70,4					
Lopinawir/rytonawir		0,76	11,1					
Remdesiwir		0	6,2					
Tocilizumab		4,5	10,1					
GKS (podanie w dowolnym momencie)	68,2	56,8						
GKS (podane w ciągu 48h)	41,7	12,4						
Mediana czasu do rozpoczęcia leczenia GKS (IQR)	2 (1-3)	5 (3-7)						
Użycie metyloprednizolonu (%)	95,5	93,5						
Wyniki								
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny / p	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna		
Średnia długości hospitalizacji	min. 14 dni	5 dni	8 dni	p <0,001	bd			

Fadel 2020						
Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Złożony punkt końcowy - przeniesienie pacjenta na OIOM z oddziału ogólnego, pogorszenie niewydolności oddechowej wymagające wentylacji mechanicznej lub zgon w szpitalu z jakiegokolwiek przyczyny		46/132 (34,9%)	44/81 (54,3%)	OR=0,45 (0,26; 0,79)	5 (3; 17)^	
Zgony		18/132 (13,6%)	21/81 (26,3%)	OR=0,45 (0,22; 0,91)	8 (5; 92)^	
Niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej *		26/120 (21,7%)	26/71 (36,3%)	OR=0,47 (0,25; 0,92)	7 (4; 65)^	
Przeniesienie z oddziału ogólnego na OIOM **		32/117 (27,3%)	31/70 (44,3%)	OR=0,47 (0,25; 0,88)	7 (4; 37)^	
Wczesne krótkie podanie metyloprednizolonu u pacjentów z COVID-19 w stanie umiarkowanym lub ciężkim może poprawić wyniki kliniczne i zmniejszyć czas pobytu pacjenta w szpitalu.						

* Łącznie 10 i 12 pacjentów nie zostało uwzględnionych w tej analizie, ponieważ wymagali oni wentylacji mechanicznej na oddziale ratunkowym; ** W analizie nie uwzględniono łącznie 11 i 15 pacjentów, którzy zostali bezpośrednio przyjęci na oddział intensywnej terapii; ^obliczenia własne Agencji;

Tabela 12. Opis metodyki i wyników badania Wang 2020

Wang 2020						
No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednoośrodkowe	N=115 (w tym 55 osób w stanie krytycznym) Pacjenci z laoratoryjnie potwierdzonym COVID-19	Ni=73	Nk=42 inne terapie nieuwzględniające glikokortykosteroidów	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Mała liczebność badanej grupy; - Nie podano dawkowania innych terapii; - Nie podano czasu obserwacji pacjentów; - Nie przeprowadzono stratyfikacji np. wg dawek GKS; - Pomędzy porównywanymi grupami występowały istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów - w grupie otrzymującej kortykosteroidy wyższy odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby; - W publikacji wystąpiły istotne rozbieżności w zakresie liczby pacjentów z co najmniej 1 chorobą współistniejącą – liczba pacjentów podana ogółem nie równa się liczbie pacjentów podawanej w podziale na grupy; - Publikacja typu pre-print 	
Czas trwania badania: 18.01.2020 do 28.02.2020.	Liczba ciężkich przypadków (%): 55/115 (48%), z czego 42 pacjentów otrzymało kortykosteroidy. Wszyscy pacjenci byli leczeni moksyflokscyną (0,4 g dziennie), umifenovirem (0,2 g co 8 godz.) i rybawiryną (0,5 g co 12 godz.). Kryteria włączenia: - pacjenci z potwierdzoną w RT-PCR infekcją SARS-CoV-2 w wieku ≥ 18 r.ż.	metyprednizolon i.v. 0,5 - 1 g dziennie przez 2-3 dni lub 1 - 3 mg/kg m.c. dziennie przez 3-10 dni	Wśród innych terapii wymieniono: immunoglobuliny, interferon-α, tradycyjną medycynę chińską (w monoterapii lub jakiegokolwiek kombinacji)			
	Wiek (IQR)	61 (42-68)	51 (34-65)			
	Mężczyźni (%)	50,7	50			
	Liczba pacjentów z co najmniej 1 chorobą współistniejącą ² :	34/73 (46,6%)	11/42 (26,2%)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgon [n/N], (%)	bd	24/73 (32,9%)	5/42 (11,9%)	OR=3,62 (1,26; 10,4)*	5 (3; 16)*	
Wnioski Autorów badania mówią, że nie ma dowodów na korzyści płynące ze stosowania glikokortykosteroidów u dorosłych pacjentów z COVID-19.						

* obliczenia własne Agencji

² W publikacji wystąpiły rozbieżności w zakresie liczby pacjentów z co najmniej 1 chorobą współistniejącą – patrz. ograniczenia.

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Wu 2020a

Wu 2020a						
Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednośrodkowe Czas trwania badania: pacjenci przyjmowani od 25.12.2019 do 26.01.2020; Obserwacja do 13.02.2020 r.	Pacjenci z COVID-19, subpopulacja z ARDS: N=84 pacjentów Wiek, mediana (IQR), lata: 58,5 (50-69) Mężczyźni:60 (71,4%)	Ni=50 pacjentów z ARDS Metylprednizolon + SoC (m.in. leki przeciwwirusowe, antybiotyki, interferon-alfa)	Nk=34 pacjentów z ARDS Brak stosowania metyloprednizolonu SoC (m.in. leki przeciwwirusowe, antybiotyki, interferon-alfa)	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia; nie podano szczegółowego dawkowania stosowanych terapii; - Brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów dla porównywanych grup; - Brak kryteriów włączenia i wykluczenia; - Brak wyników dotyczących stosowania metyloprednizolonu w populacji ogólnej badania i populacji bez ARDS 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon [n/N], (%)	bd	23/50 (46,0%)	21/34 (61,8%)	^0,38 (0,20; 0,72)	6 (3; 18)*	
Stosowanie metyloprednizolonu może przynosić korzyści w leczeniu pacjentów z ARDS w przebiegu COVID-19 w zakresie redukcji ryzyka zgonu.						

^dane z publikacji; *obliczenia własne Agencji

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania Wu 2020b

Wu 2020b							
Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
Retrospektywne badanie kohortowe, dwuśrodkowe Czas trwania badania: pacjenci przyjmowani od 26.12.2019 do 15.03.2020 r. Obserwacja do 19.03.2020 r.	N= 1 763 (1514 stan ciężki*, 249 stan krytyczny**) Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie lub klinicznie COVID-19. Kryteria wykluczenia: brak stanu ciężkiego lub krytycznego; brak stanu ciężkiego w ciągu 24 godzin od przyjęcia do szpitala; brak danych na temat czasu od diagnozy stanu ciężkiego/krytycznego	Ni=690 pacjentów (531 stan ciężki, 159 stan krytyczny) Glikokortykosteroidy i.v. (hydrokortyzon 5 mg lub metyloprednizolon 1 mg lub deksametazon 0,1875 mg) + SoC	Nk= 1 073 pacjentów (983 stan ciężki, 90 stan krytyczny) Brak stosowania glikokortykosteroidów SoC	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	– Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia standardowego; – Istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów w grupie otrzymującej kortykosteroidy w subpopulacji w stanie ciężkim wyższy odsetek starszych; istotne różnice w parametrach laboratoryjnych w obu subpopulacjach względem grupy kontrolnej		
	Stan ciężki	Wiek, lata [^]	63 (53-71)	60 (50-69)			
		Kobiety (%) [^]	240 (45,2)	550 (56)			
	Stan krytyczny	Wiek, lata	68 (60-75)	67 (54-82)			
		Kobiety (%)	65 (40,9)	37 (51,1)			
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p ^{^^}	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon [n/N] (%)	Stan ciężki, n/N (%)	bd	83/531 (15,6)	26/983 (2,6)	HR=1,77 (1,08; 2,89) HR=1,55 (0,83; 2,87) ^{^^}	7 (6; 10)#	
	Stan krytyczny, n/N (%)		70/159 (44,0)	14/90 (15,6)	HR=2,07 (1,08; 3,98) HR=2,90 (1,17; 7,16) ^{^^^}	3 (3; 6)# bd	
Długość hospitalizacji, dni	Stan ciężki, n/N (%)		15,2 (9,1-23,8)	11,5 (6,9-17,8)	p< 0,001	-	
	Stan krytyczny, n/N (%)		12,9 (5,1-21,9)	15,6 (7,9-24,5)	p=0,203	-	
Progresja do stanu krytycznego, n/N (%)			149/531 (28,1)	104/983 (10,6)	p< 0,001 # RR=2,65 (2,11; 3,33)	6 (5; 7)#	
Stosowanie kortykosteroidów nie przynosi korzyści w zakresie redukcji śmiertelności szpitalnej osób w ciężkim i krytycznym stanie w przebiegu COVID-19 – nie zaleca się rutynowego stosowania kortykosteroidów u tych pacjentów.							

*stan ciężki – konieczność terapii tlenowej podczas hospitalizacji; **stan krytyczny – podczas całej hospitalizacji: konieczność wentylacji mechanicznej, leczenie na OIT, pojawienie się wstrząsu w szpitalu; [^]p< 0,001; ^{^^}wyniki z publikacji; ^{^^^}analiza uwzględniająca czynniki zakłócające; # obliczenia własne Agencji;

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania Fernandez-Cruz 2020

Fernandez-Cruz 2020							
Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study							
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
<p>Jednośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Czas trwania badania: 4.03-7.04.2020</p> <p>Aby zminimalizować wpływ czynników zakłócających, w analizie wyników uwzględniono wskaźnik skłonności (ang. <i>propensity score</i>), osobno dla porównania grup przyjmujących i nieprzyjmujących GKS, oraz dla rodzaju podania GKS</p>	<p>N=463</p> <p>Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem SARS-CoV-2 oraz ARDS i/lub zespołem hiperzapalnym (ang. <i>hyperinflammatory syndrome</i>)</p>		<p>Ni=396</p> <p>Glikokortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metyloprednizolon 1 kg/dzień (u 78,3% chorych, z czego 22,5% przyjmowało potem GKS podawane pulsacyjnie) - GKS podawane pulsacyjnie (21,7%): <250 mg / d (20,1%), 250 mg / d (62,5%) i 500 mg / d (17,1%). 	<p>Nk=67</p> <p>Brak terapii GKS</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Badanie retrospektywne, prowadzone w jednym ośrodku; - Istnieją różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów – istotnie więcej osób w ramieniu nieprzyjmującym GKS miało zaburzenia onkohematologiczne oraz chorobę wrzodową; - W ramieniu przyjmującym GKS odnotowano istotnie dłuższy czas od wystąpienia objawów do diagnozy; - Pacjenci w ramieniu przyjmującym GKS istotnie częściej przyjmowali hydroksychlorochinę oraz tocilizumab, natomiast rzadziej inne terapie. 	
	Wiek, średnia (SD)		65,4 (12,9)	68,1 (15,7)			
	Mężczyźni (%)		69,7	61,2			
	Choroby współistniejące (%)	Ogółem	77,3	79,1			
		Nadciśnienie	46,0	47,8			
		Choroba niedokrwienności serca	18,2	17,9			
		Cukrzyca	21,2	19,4			
		Otyłość	7,3	9,0			
		Dyslipidemia	28,5	32,8			
		Przewlekłe choroby nerek	6,1	6,0			
		Zaburzenia onkohematologiczne	12,4	23,9			
		Choroby neurologiczne	8,8	16,4			
		Choroby immunosupresyjne	9,3	6,0			
	Inne terapie (%)	Choroba wrzodowa	0,8	4,5			
		Hydroksychlorochina	99,5	92,5			
Lopinawir / rytonawir		73	62,7				
Azytromycyna		53,9	43,9				
Interferon		47,2	41,8				
Tocilizumab		44,9	18,5				
	Inne terapie**	16,4	29,9				

Fernandez-Cruz 2020						
Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study						
	Czas od wystąpienia objawów do diagnozy, dni (SD)	8,5 (5,1)	6,9 (3,9)			
	Czas od wystąpienia objawów do przyjęcia do szpitala, dni (SD)	7,6 (4,2)	7,0 (3,7)			
	Czas od wystąpienia objawów do rozpoczęcia terapii, dni (SD)	7,4 (4,1)	7,1 (3,6)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT(95% CI)	Istotność kliniczna
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	Ogółem	55/396 (13.9%)	16/67 (23.9%)	HR=0,51 (0,27; 0,96)	10 (4; 129)^	
	Pacjenci z ciężkim lub umiarkowanym ARDS	26,2%	60%	OR=0,23 (0,08; 0,71)	-	
Leczenie steroidami zmniejszyło śmiertelność o 41,8% w porównaniu z brakiem leczenia steroidami (RRR 0,42 (95%CI: 0,048; 0,65)). Początkowe leczenie metyloprednizolonem w dawce 1 mg / kg / dobę w porównaniu z impulsami steroidowymi nie było związane ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną (13,5% [42/310] w porównaniu z 15,1% [13/86], OR=0,880 (95%CI: 0,449; 1,726), p = 0,71.						
Wyniki badania wskazują, że przeżycie pacjentów z zapaleniem płuc SARS-CoV2 jest wyższe u pacjentów leczonych GKS niż u nieleczonych. Śmiertelność wewnątrzszpitalna nie różniła się między początkowymi schematami leczenia metyloprednizolonem w dawce 1 mg / kg / dobę a pulsami glikokortykoidów.						
* W przypadku, gdy pacjent w trakcie hospitalizacji otrzymywał różne glikokortykosteroidy, w analizie brano pod uwagę pierwszy przepisany schemat; ** w tym rytonawir + darunawir, klarytromycynę, doksycylinę i inne antybiotyki; ^ obliczenia własne Agencji ARDS – zespół ostrej niewydolności oddechowej						

Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania Albani 2020

Albani 2020						
Effect of Corticosteroid Treatment on 1376 Hospitalized COVID-19 Patients. A Cohort Study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednoośrodkowe Czas trwania badania: pacjenci przyjmowani od 20.02.2020 do 10.05.2020 r. Obserwacja do 19.03.2020 r.	N= 1 443	Ni= 559 pacjentów	Nk= 844 pacjentów	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	– Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia standardowego; – Istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów m.in. nadciśnienie tętnicze oraz BMI wyższe w grupie pacjentów przyjmujących kortykosteroidy; IS różnice w zakresie parametrów laboratoryjnych; – Istotny wpływ czynników zakłócających na wyniki analizy; – Badanie jednoośrodkowe	
	Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie metodą RT-PCR zakażeniem SARS-CoV-2.	Glikokortykosteroidy (deksametazon 8 mg lub jego ekwiwalent w postaci hydrokortyzonu lub metyloprednizolonu) + SoC	Brak stosowania glikokortykosteroidów SoC			
	Kryteria wykluczenia: wiek <18 lat; brak wyników dostępnych w czasie analizy danych					
	Wiek, lata	68,7 (11,5)	68,5 (15,1)			
	Kobiety (%)	193 (34,5)	286 (33,9)			
	BMI*	27,3 (4,9)	26,4 (5,0)			
	Nadciśnienie tętnicze (%)*	218 (39,0)	281 (33,3)			
	PaO ₂ *	53,2 (18,5)	59,9 (23,8)			
PaO ₂ / FiO ₂ *	235,2 (74,6)	269,0 (75,1)				
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon, [n/N] (%)	bd	171/559 (30,6)	183/844 (21,7)	[^] 1,57 (1,23; 2,01) [^] 1,15 (0,90; 1,45) ^{^^}	11 (8; 24)* -	
Przyjęcie na OIT, [n/N] (%)		56/559 (11,5)	131/844 (14,4)	[^] 0,77 (0,55; 1,07) [^] 0,48 (0,34; 0,66) ^{^^}	- 18 (11; 50)*	
W analizie uwzględniającej wpływ czynników zakłócających stosowanie kortykosteroidów nie wpływa na śmiertelność szpitalną. Możliwe korzyści ze stosowania kortykosteroidów związane są z redukcją przyjęć na OIT.						

* IS różnice; * obliczenia własne Agencji; ^ wyniki z publikacji; ^^ analiza uwzględniająca czynniki zakłócające;

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Bani-Sadr 2020

Bani-Sadr 2020							
Corticosteroid therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a before–after study							
Metodyka	Populacja	Ramię 1	Ramię 2	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
<p>Retrospektywne – <i>before and after study</i>, jednoośrodkowe</p> <p>Czas trwania badania: 03.03.2020 do 14.04.2020 r.</p> <p>Analiza danych z dwóch okresów – przed i po włączeniu kortykosteroidów do leczenia standardowego w szpitalu (okres I: 03.03-20.03 okres II: 26.03-14.04.2020)</p>	<p>N= 257</p> <p>Pacjenci z COVID-19.</p> <p>Kryteria włączenia: COVID-19 zdiagnozowane na podstawie RT-PCR lub tomografii komputerowej.</p> <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci rozpoczynający terapię kortykosteroidami w okresie przejściowych (21-25.03); pacjenci z początkiem objawów <7 dni.</p>	<p>Ni= 172 pacjentów, z czego 119 stosowało kortykosteroidy</p> <p>Metyloprednizolon lub prednizon (ekwiwalent 1 mg/kg lub 0,5 mg/kg gdy dodatkowo terapia przeciwwirusowa z RTV) SoC</p>	<p>Nk= 85 pacjentów, z czego 11 stosowało kortykosteroidy</p> <p>SoC (terapia przeciwwirusowa, antybiotykoterapia, HCQ/CQ, antykoagulanty)</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupie badanej i kontrolnej; – Brak możliwości porównania charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami - przedstawiona charakterystyka pacjentów dotyczy wszystkich pacjentów leczonych we wskazanych okresach, część pacjentów w okresie I otrzymywała kortykosteroidy, natomiast w okresie II nie wszyscy pacjenci otrzymywali kortykosteroidy; – Różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów z porównywanych grup; – Krótki czas trwania badania; – Badanie jednoośrodkowe 		
	Wiek, lata – mediana (IQR)	71,8 (69,2)	70,1 (15,1)				
	Mężczyźni, n (%)	89 (51,7)	46 (54,1)				
	Czas od wystąpienia objawów do hospitalizacji, dni (sd)*	7,5 (4,9)	5,8 (4,2)				
	Choroby serca, n (%)	94 (54,7)	41 (48,2)				
	Przewlekła choroba układu oddechowego, n (%)	32 (18,6)	22 (25,9)				
Wyniki							
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna	
Wskaźnik zgonów, n/N (%)	Mediana 16 ± 7 dni	bd	bd	[^] HR=0,86 (0,47; 1,56) ^{^^} ^{^^} HR=0,47 (0,23; 0,97) ^{^^^}	bd		
		31/172 (18)	17/85 (20)	OR=0,88 (0,46; 1,70)*	-		
Wskaźnik przyjęć i/lub zgonów przed przyjęciem na OIT, n (%)		bd	bd	[^] HR=0,25 (0,11; 0,55) ^{^^} ^{^^} HR=0,37 (0,21; 0,64) ^{^^^}	bd		
		40/172 (23,6)	29/85 (34,1)	OR=0,59 (0,33; 1,04)*	-		
Wnioski Autorów badania: dodanie kortykosteroidów do szpitalnego protokołu leczenia COVID-19 wiąże się z ze znaczącą redukcją śmiertelności szpitalnej.							

* IS różnice; ^ dane z publikacji; ^^ analiza bez dostosowania; ^^ analysis wieloczynnikowa uwzględnieniem wieku, NEWS, statusu instytucjonalnego; * obliczenia własne Agencji

Tabela 18. Opis metodyki i wyników badania Feng 2020

Feng 2020							
COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
Retrospektywne badanie kohortowe, wieloośrodkowe Czas trwania badania: 01.01.2020 do 15.02.2020 r. Analiza dla subpopulacji stosującej kortykosteroidy	N= 476 pacjentów (stan umiarkowany n=352, lub ciężki n=54, krytyczny n=70) Pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19. Wiek, lata – mediana (IQR): 53 (40-64) Mężczyźni: 56,9% Kryteria włączenia: spełnienie kryteriów diagnostycznych zgodnych z 5.edycją dokumentu <i>Guidelines on the Diagnosis and Treatment of COVID-19</i> opracowanych przez <i>National Health Commission of China</i> .	Ni= 75 pacjentów Glikokortykosteroidy (brak szczegółowych danych) + SoC	Nk= 331 pacjentów Brak stosowania glikokortykosteroidów SoC	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowania kortykosteroidów (dawkowanie, leki) i leczenia standardowego; – Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej; – Brak danych na temat czasu trwania leczenia 		
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Długość hospitalizacji, dni	Stan umiarkowany lub ciężki	bd	22 (17-32)	15 (11-22)	[^] p<0,001	-	
Zgon, n/N (%)	Stan krytyczny		21/52 (40,4)	8/18 (44,4)			
Wypis ze szpitala, n/N (%)			13/52 (25)	10/18 (55,6)			
Progresja choroby (konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon)			42/52 (80,8)	18/18 (100)	[^] p=0,054	-	
Wnioski Autorów badania: u pacjentów w umiarkowanym lub ciężkim stanie stosowanie kortykosteroidów może wiązać się z dłuższym czasem hospitalizacji.							

[^] wyniki z publikacji

Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Shang 2020

Shang 2020							
The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multicentered, retrospective, observational study							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia		
Retrospektywne badanie kohortowe, wieloośrodkowe Czas trwania badania: 27.12.2019 do 17.02.2020 r. Analiza dla subpopulacji stosującej kortykosteroidy, wśród osób które przeżyły	N= 416 Pacjenci z COVID-19. Podział na populacje ze względu na nasilenie choroby: ciężki lub krytyczny stan lub inny niż ciężki/krytyczny stan. Stan ciężki lub krytyczny / pozostałe stany - wiek, mediana (IQR): 50 (38-60) / 46 (33-56); - mężczyźni: 55% / 39%; - choroby współistniejące: 50% / 23%; - liczba dni od wystąpienia objawów do hospitalizacji, mediana (IQR): 9 (6-11) / 6 (4-8); - czas hospitalizacji, mediana (IQR): 12 (9-16) / 10 (7-13). Kryteria włączenia: diagnoza COVID-19 zgodna z kryteriami <i>New Coronavirus Infected Pneumonia Diagnosis and Treatment Plan (Trial Version 6)</i> , <i>National Health Committee of the People's Republic of China</i>	Ni= 76/226 pacjentów w stanie innym niż ciężki/krytyczny oraz 77/139 pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym stosowało kortykosteroidy Glikokortykosteroidy: (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon) Dawka mg/d, mediana (IQR) – stan ciężki/krytyczny: 38,7 (29,7-46,2), stan inny niż ciężki/krytyczny: 40 (34,2-40); SoC	Nk= 150/226 pacjentów w stanie innym niż ciężki/krytyczny oraz 62/139 pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym nie stosowało glikokortykosteroidów SoC (m.in. LPV/RTV, oseltamivir, arbidol, interferon, antybiotyki)	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	– Brak możliwości porównania charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami – przedstawiona charakterystyka pacjentów dotyczy wszystkich pacjentów w analizowanych stanach bez względu na stosowane leczenie; – Celem badania nie była analiza efektu terapeutycznego stosowania kortykosteroidów.		
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas leczenia, dni (IQR)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Długość hospitalizacji, dni (IQR)	Stan ciężki/krytyczny	8 (5,5-11)	14 (10-18)	11 (9-13)	p<0,05	-	
	Pozostałe stany	6 (4-9)	12 (9-16)	10 (8-13)	p<0,05	-	
Wnioski Autorów badania: stosowanie kortykosteroidów wydłuża czas hospitalizacji zarówno u pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym jak i w pozostałych stanach w przebiegu COVID-19.							

Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania pierwotnego Lu 2020

Lu 2020								
Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19								
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia			
<p>A: Badanie retrospektywne kohortowe</p> <p>B: Analiza dopasowanych par przypadków (1:1 matched case-control study)</p> <p>Dawki wszystkich kortykosteroidów zostały przeliczone na ekwiwalentne dawki hydrokortyzonu.</p> <p>Przyjęcie do szpitala w okresie: 25.01. - 25.02.20202 r. Kraj: Chiny</p>	<p>N=244 Pacjenci z COVID-19 w stanie krytycznym</p> <p>Kryteria włączenia: pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym SARS-CoV-2 w stanie krytycznym (zdefiniowany jako przyjęcie na OIOM oraz wymagający wspomaganą wentylacji (inwazyjnej lub nieinwazyjnej), lub pacjenci z ARDS, sepsą z niewydolnością narządową); wiek \geq 20 lat, wcześniejsza terapia przeciwwirusowa.</p> <p>Badanie A: N_A=244 Mediana wieku (IQR) = 62 (50-71) lat Mężczyźni: 52% Duszność: 60% ARDS: 36% <u>Różnice w charakterystyce ocenianych grup (KS vs no-KS):</u> - u pacjentów z grupy KS częściej występowały zaburzenia funkcji narządów</p> <p>Badanie B: N_B=62 Uwzględniono 31 par pacjentów dobranych na podstawie wyniku propensity score matching dla zidentyfikowanych potencjalnych czynników zakłócających. W dobranych parach uzyskano zrównoważony rozkład charakterystyk pacjentów (p>0,05)</p>	<p>Glikokortykosteroidy jako leczenie adjuwantowe po terapii przeciwwirusowej; Dawka : ekwiwalent 100-800 mg/d hydrokortyzonu Mediana okresu leczenia (IQR): 8 (4-12) dni</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie przeciwwirusowe (m.in.:oseltamiwir,- arbidol,lopinawir/rytonawir, gancyklowir; interferon alfa)</p>	<p>Brak leczenia GKS</p>	<p>w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19</p>	<p>– Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej; – Brak szczegółowych wyników dla liczby zdarzeń</p>			
							Badanie A	
							Ni=151	Nk=93
							Badanie B	
							Ni=31	Nk=31
Wyniki								
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	OR (95%CI) / p	Parametr bezwzględny	Istotność kliniczna		
Badanie A								
Śmiertelność	28 dni**	bd	bd	1,05 (0,15; 7,46); ^p>0,3	-			
Badanie B								
Śmiertelność, n (%)	28 dni**	12/31 (39%)	5/31 (16%)	p=0,09 p=0,17^^	-			
Leczenie wyższymi dawkami KS było związane z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka śmierci pacjentów – każde zwiększenie dawki hydrokortyzonu o 10 mg powodowało wzrost ryzyka zgonu o 4%: HR = 1,04 (95%CI: 1,01-1,07) p=0,003								

**28 dni od podania (grupa GKS) /przyjęcia na oddział (grupa no-GKS); ^ Analiza wieloczynnikowa; ^^Analiza ze stratyfikacją dla kortykosteroidów

Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Majmundar 2020

Majmundar 2020						
Efficacy of Corticosteroids in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia from the New York Metropolitan region						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednoośrodkowe Czas trwania badania: 16.03.2020 do 30.04.2020 r.	N= 205 pacjentów Pacjenci z COVID-19 (zgodnie z kryteriami WHO). Kryteria włączenia: 1) Wiek ≥ 18 lat, 2) Potwierdzone SARS-CoV-2 metodą PCR, 3) Przyjęcie do szpitala na oddział ogólny, 4) PaO ₂ / FiO ₂ (PF) <300, jeśli gazometria krwi tętnicznej dostępna lub SpO ₂ / Fio ₂ (SF) <440, 5) Dwustronny naciek na obrazowaniu klatki piersiowej. Kryteria wykluczenia: ciężka immunosupresja (zakażenie wirusem HIV, długotrwałe stosowanie leków immunosupresyjnych): ciąża lub okres laktacji, 3) przyjmowane doustnych glukokortykoidów w przebiegu innych chorób, 4) bezpośrednie przyjęcie na OIT, 5) wystąpienie jakiegokolwiek pierwotnego złożonego wyniku w ciągu pierwszych 24 h od przyjęcia, 6) Pacjenci niewymagający tlenoterapii	Ni= 60 pacjentów Glikokortykosteroidy: metyloprednizolon (n = 29), prednizon (n = 10), hydrokortyzon (n = 1) lub deksametazon (n = 20). Terapię rozpoczęto średnio po 2 dniach (IQR, 1-5) od przyjęcia, mediana dawki 80 mg (IQR, 60-107) metyloprednizolonu lub jego ekwiwalentu. + SoC	Nk= 145 pacjentów Brak stosowania glikokortykosteroidów +SoC	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Istotnie statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów; - Stosowanie tocilizumabu oraz enoksyparyny było istotnie statystycznie częstsze niż w grupie pacjentów nie przyjmujących kortykosteroidów (18,33 vs 4,83%, p=0,002 oraz 66,67 vs 24,83%, p<0,001); - Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia standardowego; - Brak informacji o utracie pacjentów z grupy badanej i kontrolnej w analizie dla poszczególnych punktów końcowych; - Badanie przeprowadzone w jednym ośrodku; - Publikacja typu pre-print 	
	Wiek, lata (sd)	58,7 (13,35)	57,18 (16,81)			
	Mężczyźni (%)*	(86,7)	(69,97)			
	Otyłość*	(46,8)	(30,5)			
	PaO ₂ / FiO ₂ , mediana (IQR)*	136,4 (65,2-218,97)	261,9 (219,0-280,95)			
	SpO ₂ / FiO ₂ , mediana (IQR)*	190 (92,5-298,4)	339,3 (278,1-419,1)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Przeniesienie na OIT, intubacja lub zgon, n (%) N=202	Średni czas trwania leczenia 5 dni (IQR, 4-7)	13/bd (22,41%)	54/bd (37,5%)	HR=0,15 (0,07; 0,33)[^] HR=0,45 (0,24; 0,82)^{^^}	-	
Wypis ze szpitala, n (%) N=191		47/bd (85,45%)	102/bd (75%)	HR=3,65 (2,20; 6,06)[^] HR=1,17 (0,83; 1,65) ^{^^}	-	
Zgon, n (%) N=191		8/bd (14,55%)	34/bd (25%)	HR 0,53; (0,22; 1,31) [^] HR=0,62 (0,29; 1,35) ^{^^}	-	
Intubacja, n (%) N=200		11/bd (18,97%)	36/bd (25,35%)	HR=0,31 (0,14; 0,70)[^] HR=0,66 (0,33; 1,29) ^{^^}	-	
Przeniesienie na OIT, n (%) N=202		12/bd (20,69%)	47/bd (32,64%)	HR=0,16 (0,07; 0,34)[^] HR=0,49 (0,26; 0,93)^{^^}	-	
Długość hospitalizacji, dni (IQR) =191		9/bd (6-17)	7/bd (5-13)	-1,06 (-4,26; +2,14) p=0,52 [^] 1,15 (-1,61; +3,92) p=0,41 ^{^^}	-	
Stosowanie kortykosteroidów u pacjentów z COVID-19 nieprzebywających na OIT, u których wystąpiła komplikacja ostrej hipoksemicznej niewydolności oddechowej, obniżyło ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego tj. konieczności przeniesienia na OIT, intubacji lub zgonu.						

* IS różnice; ^ wynik skorygowany; ^^ wynik nieskorygowany;

Tabela 22. Opis metodyki i wyników badania Li 2020

Li 2020								
Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan								
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia			
Retrospektywne badanie kohortowe, jednoośrodkowe Czas trwania badania: pacjenci przyjmowani od 26.01.2020 do 05.02.2020 r. Obserwacja do 03.03.2020 r. Analiza dla subpopulacji stosującej kortykosteroidy	N= 548 pacjentów (stan ciężki n=269, stan inny niż ciężki n=279) Pacjenci z COVID-19. Wiek, lata – mediana (IQR): 60 (48-69) Mężczyźni: 50,9% Kryteria włączenia: spełnienie kryteriów diagnostycznych zgodnych z WHO oraz 5.edycją dokumentu <i>Guidelines on the Diagnosis and Treatment of COVID-19</i> opracowanych przez <i>National Health Commission of China</i> .	Ni= 341/548 pacjentów Glikokortykosteroidy (średnia dawka kortykosteroidów stanowiąca ekwiwalent 200 mg prednizonu) niska dawka (ld): max dawka <1 mg/kg/d prednizonu wysoka dawka (hd): ≥1 mg/kg/d prednizonu) + SoC	Nk= 207 pacjentów* Brak stosowania glikokortykosteroidów SoC	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> – Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej; – Brak danych na temat liczby pacjentów stosujących wysokie i niskie dawki kortykosteroidów oraz liczby zdarzeń; – Krótki czas trwania badania; – Celem badania była analiza czynników ryzyka a nie skuteczności leczenia; – Badanie jednoośrodkowe 			
Wyniki								
Punkt końcowy		Czas leczenia	Interwencja		Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon w trakcie hospitalizacji	Stan ciężki (n=279)	Mediana: 4 dni	Wysokie dawki	bd	bd	3,5 (1,8; 6,9) [^] 3,32 (1,85; 5,97) ^{^^}	bd	
			Niskie dawki	bd	bd	1,26 (0,61; 2,58) [^] 1,07 (0,57; 2,01) ^{^^}	bd	
Wnioski Autorów badania: u pacjentów w ciężkim stanie związanym z COVID-19, stosowanie wysokich dawek kortykosteroidów może wiązać się z podwyższonym ryzykiem zgonu. Interpretując uzyskane wyniki należy wziąć pod uwagę możliwość stosowanie wysokich dawek szczególnie u pacjentów z pogarszającym się stanem zdrowia.								

*obliczenia własne Agencji; ^ wynik skorygowany; ^^ wynik nieskorygowany

Tabela 23. Opis metodyki i wyników badania Zhou 2020

Zhou 2020						
Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, wielośrodkowe Czas trwania badania: 29.12.2019 do 31.01.2020.	N=191 Pacjenci z laboratoryjnie potwierdzonym COVID-19, diagnoza zgodna z WHO Wiek: 56 (46-67) Mężczyźni: 62% Stan krytyczny: 53 (28%) Stan ciężki: 66 (35%) Liczba dni od początku objawów do hospitalizacji: 11 (8-14) Kryteria włączenia: - pacjenci z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją COVID-19 w wieku ≥ 18 r.ż. - pacjenci, którzy zostali wypisani ze szpitala lub zmarli.	Ni=57 Glikokortykosteroidy (brak szczegółowych danych) SoC: m.in. antybiotyki (95%), leczenie przeciwwirusowe (21%), immunoglobuliny (24%),	Nk=134* inne terapie nieuwzględniające glikokortykosteroidów	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> - Nie podano dawkowania stosowanych terapii; - Nie podano czasu obserwacji pacjentów; - Nie przeprowadzono stratyfikacji np. wg rodzaju i dawek GKS; - Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej; - Niejednoznaczny sposób prezentacji wyników 	
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon [n/N], (%)	bd	26/57 (45,6)	31/134 (23,1)	2,79 (1,44; 5,38)	4 (3; 13)*	
Wnioski Autorów badania mówią, że nie ma dowodów na korzyści płynące ze stosowania glikokortykosteroidów u dorosłych pacjentów z COVID-19.						

* obliczenia własne Agencji

Tabela 24. Opis metodyki i wyników badania Sanz Herrero 2020

Sanz Herrero 2020						
Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Standardowa praktyka kliniczna	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie, jednoośrodkowe Czas trwania badania: Bd Analiza danych z dwóch okresów – przed i po włączeniu kortykosteroidów do leczenia standardowego w szpitalu (data graniczna 27.03.2020)	N= 72 Pacjenci z SARS-CoV-2 potwierdzonym metodą RT-PCR. Kryteria włączenia: PaO2/FiO2<300, wysoki poziom tachypnea, SpO2<92, ferrytyny,	Ni= 56 pacjentów Metylprednizolon (1 dawka 250 mg i.v./dzień, następnie 40 mg co 12 h przez 4 dni) + tocilizumab (400 mg jednorazowo) + SoC (HCQ+AZM u 94,6%, LPV/RTV u 80,4%, interferon beta u 25% pacjentów)	Nk= 16 pacjentów Tocilizumab (400 mg jednorazowo) + SoC (HCQ+AZM – 93,8%, LPV/RTV u 81,3%, interferon beta u 62,5 % pacjentów)	w Polsce - brak ustalonego sposobu postępowania w COVID-19	– Nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupie badanej i kontrolnej; – Różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów z porównywanych grup, w grupie kontrolnej istotnie statystycznie więcej pacjentów stosowało interferon beta; – Krótki czas trwania badania; – Badanie jednoośrodkowe	
	Wiek, lata – mediana (IQR)	67 (61-76,8)	68,9 (60,8-78,3)			
	Mężczyźni (%)	33 (58,9)	12 (75)			
	Nadciśnienie (%)	31 (55,4)	12 (75)			
	Cukrzyca (%)	12 (21,4)	7 (43,8)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI) / p	Parametr bezwzględny NNT	Istotność kliniczna
Zgon, n (%)	bd	11/56 (19,6)	10/16 (62,5)	^0,20 (0,08; 0,47)	2 (2; 6)*	
Długość hospitalizacji, dni		17,5 (15-20)	12,6 (3,5-22,5)	^p=0,028	-	
Długość hospitalizacji u osób które przeżyły, dni		18,8 (15,5-21)	23,2 (16,5-28,3)	^p=0,091	-	
Przyjęcie na OIT, n (%)		31/56 (55,4)	12/16 (75)	^p=0,158	-	
Czas eliminacji wirusa (u osób które przeżyły), n (%)		19,5 (13,4-28)	21,5 (16-30,3)	^p=0,713	-	
U pacjentów stosujących zmaksymalizowane leczenie, szczególnie w cięższym stanie, stosowanie kortykosteroidów może pozytywnie wpływać na przeżycie pacjentów.						

^ dane z publikacji; * obliczenia własne Agencji

Tabela 25. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania 27-28.07.2020 r.)

PubMed (27.07.2020 r.)	Wyniki
<p>(((corticosteroid*) OR (glucocorticoid*)) OR (prednisone OR prednisolone OR methylprednisolone OR dexamethasone)) OR (hydrocortisone OR cortisone OR ethamethasoneb OR triamcinolone OR bethamethasone)) AND ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" OR COVID-19 OR "COVID 19" OR COVID19 OR SARS-CoV-2 OR "SARS CoV 2" OR "SARS-CoV 2" OR "SARSCoV 2" OR "SARS CoV-2" OR "SARS CoV2" OR SARS-CoV2 OR SARSCoV-2 OR SARS2 OR "SARS 2" OR SARS-2 OR 2019-nCoV OR "2019 nCoV" OR "nCoV 2019" OR "nCoV-2019" OR 2019nCoV OR "2019 novel coronavirus" OR "coronavirus disease 2019" OR "coronavirus disease-19" OR "novel coronavirus pneumonia" OR "novel coronavirus disease" OR "novel coronavirus infected pneumonia" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan seafood market pneumonia virus" OR "2019-novel coronavirus" OR "2019 new coronavirus" OR "2019-new coronavirus" OR "coronavirus disease-2019" OR SARSCoV2) Filters: English, Polish</p>	342
Embase (28.07.2020 r.)	
<p>(corticosteroids or glucocorticoids or prednisone or prednisolone or methylprednisolone or dexamethasone or hydrocortisone or cortisone or triamcinolone or bethamethasone).ab. and ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" or COVID-19 or "COVID 19" or COVID19 or SARS-CoV-2 or "SARS CoV 2" or "SARS-CoV 2" or "SARSCoV 2" or "SARS CoV-2" or "SARS CoV2" or SARS-CoV2 or SARSCoV-2 or SARS2 or "SARS 2" or SARS-2 or 2019-nCoV or "2019 nCoV" or "nCoV 2019" or "nCoV-2019" or 2019nCoV or "2019 novel coronavirus" or "coronavirus disease 2019" or "coronavirus disease-19" or "novel coronavirus pneumonia" or "novel coronavirus disease" or "novel coronavirus infected pneumonia" or "Wuhan coronavirus" or "Wuhan seafood market pneumonia virus" or "2019-novel coronavirus" or "2019 new coronavirus" or "2019-new coronavirus" or "coronavirus disease-2019" or SARSCoV2).ti.</p>	228

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Horby P., Lim W., Emberson J. et al.: Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *The New England Journal of Medicine*, published online July 17, 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- ² Corral L., Bahamonde A., Arnaiz delas Revillas F. et al: GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia, <https://doi.org/10.1101/2020.06.17.20133579>
- ³ Fadel R, Morrison AR, Vahia A, et al. Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa601. doi:10.1093/cid/ciaa601, <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciaa601/5840526>
- ⁴ Wang D, Wang J, Jiang Q, Yang J, Li J, Gao C, Jiang H, Ge L, Liu Y. No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study medRxiv 2020.04.21.20066258; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.21.20066258>
- ⁵ Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
- ⁶ Wu, J, Jianqiang H, Guochao Z, Yihao L, Han X, Qian Z, Xiang Si, et. al. Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study. medRxiv, 2020.05.11.20097709. <https://doi.org/10.1101/2020.05.11.20097709>.
- ⁷ Fernandez-Cruz A., Ruiz-Antoran B., Munoz-Gomez A. et al. Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study, <https://doi.org/10.1101/2020.05.22.20110544>
- ⁸ Albani F, Fusina F, Granato E, Capotosto C, Ceracchi C, Gargaruti R, Santangelo G, et al. 2020. Effect of Corticosteroid Treatment on 1376 Hospitalized COVID-19 Patients. A Cohort Study. medRxiv, 2020.07.17.20155994. <https://doi.org/10.1101/2020.07.17.20155994>.
- ⁹ Bani-Sadr F, Hentzien M, Pascard M, et al. Corticosteroid therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a before-after study [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56(2):106077. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106077
- ¹⁰ Feng Y, Ling Y, Bai T, et al. COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(11):1380-1388. doi:10.1164/rccm.202002-0445OC
- ¹¹ Shang J, Du R, Lu Q, Wu J, Xu S, Ke Z, Cai Z, et al. 2020. The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Stud'. SSRN Scholarly Paper ID 3546060. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546060>.
- ¹² Lu X, Chen T, Wang Y, Wang J, Zhang B, Li Y, Yan F. Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19, <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-02964-w>
- ¹³ Majmundar M, Kansara T, Lenik J, Park H, Ghosh K, Doshi R, Shah P, et al. 2020. Efficacy of Corticosteroids in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia from the New York Metropolitan Region. medRxiv, <https://doi.org/10.1101/2020.07.02.20145565>.
- ¹⁴ Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, Shi J, et al. 2020. Risk Factors for Severity and Mortality in Adult COVID-19 Inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 146 (1): 110–18. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.
- ¹⁵ Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
- ¹⁶ Sanz Herrero F, Puchades Gimeno F, Ortega García P, Ferrer Gómez C, Ocete Mochón MD, García Deltoro M. Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study. *J Intern Med*. 2020;10.1111/joim.13145. doi:10.1111/joim.13145
- ¹⁷ Gangopadhyay KK, Mukherjee JJ, Sinha B, Ghosal S. The role of corticosteroids in the management of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis medRxiv 2020.04.17.20069773; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20069773>
- ¹⁸ Lu S, Zhou Q, Huang L, Shi Q, Zhao S, Wang Z, Li W, Tang Y, Ma Y, Luo X, Fukuoka T, Sik Ahn H, Lee MS, Luo Z, Liu E, Chen Y, Zhou C, Peng D. Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis medRxiv 2020.04.17.20064469; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.20064469>
- ¹⁹ Ye, Zhikang, Ying Wang, Luis Enrique Colunga-Lozano, Manya Prasad, Wimonchat Tangamornsuksan, Bram Rochweg, Liang Yao, et al. 2020. 'Efficacy and Safety of Corticosteroids in COVID-19 Based on Evidence for COVID-19, Other Coronavirus Infections, Influenza, Community-Acquired Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis'. *Canadian Medical Association Journal* 192 (27): E756. <https://doi.org/10.1503/cmaj.200645>.
- ²⁰ Singh AK, Majumdar S, Singh R, Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(5):971-978. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.054
- ²¹ Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVid-19 thERapY (RECOVERY) Trial on dexamethasone, 16 June 2020