



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej**

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

Opracowanie analityczne AOTMiT

*Wersja 1.1*  
03.11.2020 r.

## HISTORIA ZMIAN DOKUMENTU

**WERSJA 1.0**  
(6.08.2020)

-

**WERSJA 1.1**  
(03.11.2020)

- ❖ Dokument został uzupełniony o analizę badań odnalezionych w ramach przeglądu aktualizacyjnego (data wyszukiwania: 20.10.2020) tj.:
  - 20 badań pierwotnych:
    - 5 RCTs - **Metcovid (Jeronimo 2020), CoDEX (Tomazini 2020), CAPE COVID (Dequin 2020), REMAP-CAP, Edalatifard 2020**
    - 15 badań obserwacyjnych: **Hu 2020, Liu 2020, Bartoletti 2020, Keller 2020, Li 2020b, Ma 2020, Ruiz-Irastorza 2020, Yang 2020, CHIC (Ramiro 2020), Wei 2020, Rubio - Rivas 2020, SAM-COVID-19 (Rodríguez-Bano 2020), Narain 2020 oraz Wu 2020** (odnaleziono publikację typu *Accepted manuscript*; dotychczas dostępna była publikacja typu *pre-print*)
  - 5 badań wtórnych: **WHO REACT 2020, Sarkar 2020, Pei 2020, Hasan 2020, Tlayjeh 2020;**
- ❖ Dodany został opis **zaleceń WHO** w zakresie stosowania glikokortykosteroidów w COVID-19 (2.09.2020);
- ❖ Tabela 4 została uzupełniona o dawkowanie glikokortykosteroidów oraz czas leczenia;
- ❖ Dodana została Tabela 6, w której zestawiono wyniki RCTs w zakresie śmiertelności, z uwzględnieniem kluczowych informacji dotyczących metodyki badań (w tym dawki GKS);
- ❖ Dokument został uzupełniony o diagram opisujący proces selekcji doniesień, zgodnie z zaleceniami PRISMA oraz o tabelaryczne zestawienie badań włączonych i wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia.

## KLUCZOWE INFORMACJE

- Wyniki badania RECOVERY wskazują, że zastosowanie **deksametazonu** zmniejsza ryzyko zgonu u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji oraz poddanych tlenoterapii. Autorzy badania RECOVERY wskazują, że efekty terapeutyczne obserwuje się w szczególności u pacjentów z objawami występującymi dłużej niż 7 dni;
- W badaniu RECOVERY nie odnotowano 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;
- Wyniki badania CoDEX (Tomazini 2020) wskazują na istotne statystycznie różnice na korzyść **deksametazonu** w odniesieniu do liczby dni bez wentylacji mechanicznej. Nie stwierdzono istotnych różnic w odniesieniu do 28-dniowej śmiertelności i pozostałych analizowanych punktów końcowych;
- Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, że stosowanie deksametazonu może przynosić korzyści u pacjentów o cięższym przebiegu COVID-19 tj. wymagających wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii.
- Wyniki eksperymentalnych badań z grupą kontrolą (Edalatifard 2020, Corral 2020), wskazują na możliwość uzyskania korzyści zdrowotnych ze stosowania **metryloprednizonu** względem leczenia standardowego. Wyniki badania Metcovid (Jeronimo 2020) nie potwierdzają natomiast skuteczności metyloprednizolonu zastosowanego w populacji hospitalizowanych pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie obrazu klinicznego i/lub radiologicznego. Możliwe korzyści ze stosowania MTP potwierdzają wyniki 3 badań obserwacyjnych (Fadel 2020, Yang 2020, Wu 2020a), natomiast w 2 badaniach obserwacyjnych zaobserwowano zwiększone prawdopodobieństwo zgonu w populacji  $\geq 60$  r.ż. (Wei 2020) / zgonu lub przeniesienia na OIOM (Wang 2020) w ramieniu metyloprednizolonu.
- Wyniki zidentyfikowanych badań eksperymentalnych (CAPE COVID, REMAP-CAP) nie potwierdzają korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem **hydrokortyzonu** u pacjentów z COVID-19. W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych pozwalających na wyciągnięcie wniosków w zakresie skuteczności hydrokortyzonu w COVID-19.

## STRESZCZENIE

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.) oraz jego aktualizacji (data wyszukiwania – 20.10.2020).

Predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu spełniło łącznie 45 badań – 36 badań pierwotnych i 9 badań wtórnych. W ramach badań pierwotnych zidentyfikowano 7 badań eksperymentalnych, 1 quasi eksperymentalne oraz 28 badań obserwacyjnych.

### *BADANIA EKSPERYMENTALNE*

#### **Deksametazon (DEX)**

W ramach badania RECOVERY (randomizowana, wielośrodkowa, otwarta próba kliniczna) porównano skuteczność deksametazonu w dawce 6 mg/dobę względem leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC). Wyniki badania wskazują, że zastosowanie **deksametazonu zmniejsza ryzyko zgonu (ocena w ciągu 28 dni od randomizacji) u pacjentów poddanych mechanicznej wentylacji oraz poddanych tlenoterapii odpowiednio o ok. 35% (RR=0,64 (95%CI: 0,51; 0,81), NNT=8) i 20% (RR=0,82 (95%CI: 0,72; 0,94), NNT=25)**. Odnotowano również znamienne statystycznie różnice na korzyść DEX w zakresie prawdopodobieństwa wypisu pacjenta ze szpitala ciągu 28 dni. **Autorzy badania RECOVERY wskazują, że efekty terapeutyczne obserwuje się w szczególności u pacjentów z objawami występującymi dłużej niż 7 dni**. Nie odnotowano natomiast istotnych korzyści ze stosowania deksametazonu w populacji pacjentów niewymagających wspomaganie oddechowego. **Autorzy badania podkreślają, że nie można wykluczyć, że zastosowanie deksametazonu w tej populacji pacjentów może zwiększać ryzyko niekorzystnego przebiegu COVID-19.**

W ramach badania CoDEX (Tomazini 2020) porównano skuteczność wyższej dawki deksametazonu (dawka 20 mg/d i.v. przez 5 dni, następnie 10 mg/d przez kolejne 5 dni) w skojarzeniu z leczeniem standardowym względem leczenia standardowego u pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką postacią ARDS. **Zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść DEX+SoC względem SoC w odniesieniu do liczby dni bez wentylacji mechanicznej (średnia 6,6 vs 4 dni). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do 28-dniowej śmiertelności, liczby dni poza oddziałem intensywnej opieki medycznej, czasem trwania wentylacji mechanicznej oraz liczbą punktów wg 6-stopniowej skali w 15. dniu obserwacji.**

#### **Metyloprednizolon (MTP)**

W ramach RCT Metcovid (Jeronimo 2020) oceniono efektywność kliniczną metyloprednizolonu (MTP) w COVID-19. Do badania włączono 416 hospitalizowanych pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie obrazu klinicznego i/lub radiologicznego. **Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. 28-dniowej śmiertelności, jak i żadnego z drugorzędowych punktów końcowych, w tym również analizy w podgrupach.**

Z kolei wyniki badania Edalatifard 2020, w którym uczestniczyło 62 pacjentów (34 pacjentów w grupie MTP vs 28 osób w grupie SoC bez MTP), wskazują na **istotne statystycznie różnice w zakresie skrócenia czasu do wystąpienia zdarzenia tj. wypisu ze szpitala lub zgonu (11,6 vs 17,6 dni), czasu do poprawy (11,8 vs 16,4 dni) oraz czasu przeżycia.**

Wyniki próby klinicznej Corral 2020 (85 pacjentów – 56 w grupie MTP, 29 w grupie SoC) wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania MTP względem SoC w zakresie złożonego punktu końcowego – wewnątrzszpitalny zgon z dowolnego powodu, pogorszenie stanu zdrowia skutkujące

przeniesieniem na OIOM, 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)).

### **Hydrokortyzon**

Wyniki RCT CAPE COVID (Dequin 2020) dla porównania efektywności klinicznej hydrokortyzonu względem SoC u pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym z ostrą niewydolnością oddechową wskazują na brak **istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania zarówno w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (niepowodzenie leczenia), jak i drugorzędowych punktów końcowych**. Podobnie, w ramach próby REMAP-CAP (RCT, wieloośrodkowe, otwarte, *adaptive platform trial*) nie odnotowano korzyści zdrowotnych ze stosowania hydrokortyzonu w zakresie czasu bez wspomaganego narządowego na OIOM w ciągu 21 dni, jak również wewnątrzszpitalnej śmiertelności (brak znamienych statystycznie różnic). Należy jednak zaznaczyć, że badanie zostało przedwcześnie zakończone – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania).

### **BADANIA OBSERWACYJNE**

W 8 zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych, w ramach terapii glikokortykosteroidami stosowano metyloprednizolon, a w 2 metyloprednizolon jako terapię dodaną do tocilizumabu (Sanz Herrero 2020, Ramiro 2020). Istotne statystycznie różnice na korzyść MTP względem SoC odnotowano dla:

- częstości występowania zgonów – Fadel 2020, Wu 2020a oraz Yang 2020 (populacja <65 r. ż.);
- 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;
- progresji choroby w populacji pacjentów <65 roku życia (Yang 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 zgonu w wyniku zastosowania MTP odnotowano natomiast w badaniu Wei 2020 w populacji pacjentów  $\geq 60$  r.ż., natomiast w badaniu Wang 2020 odnotowano wzrost ryzyka przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgonu. 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 MTP – spośród wszystkich 55 pacjentów w stanie ciężkim 42 otrzymywało kortykosteroidy.

W badaniu Sanz Herrero 2020, w którym MTP stosowano jako terapię dodaną do tocilizumabu odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie pacjentów stosujących MTP względem pacjentów w grupie kontrolnej, przy istotnie statystycznych różnicach w zakresie wydłużenia czasu hospitalizacji w ramieniu z MTP. Z kolei w badaniu Ramiro 2020 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ramienia MTP + tocilizumab w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej, poprawy  $\geq 2$  pkt / wypisu oraz ryzyka wentylacji mechanicznej. Podobne wyniki w zakresie śmiertelności zaobserwowano w badaniu Rubio-Rivas 2020, w którym GKS również zastosowano jako terapię dodaną do tocilizumabu (porównanie względem TOC bez GKS) – istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu.

W pozostałych 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, Narain 2020), redukcji ryzyka zgonów ogółem (Fernandez-Cruz 2020, Bani-Sadr 2020), ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów ze wskaźnikiem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg w momencie przyjęcia do szpitala (Bartoletti 2020)

oraz redukcji ryzyka zgonu lub wentylacji mechanicznej (Keller 2020 – subpopulacja z CRP  $\geq 20$  mg/dl). 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. Wzrost ryzyka zgonu lub wentylacji mechanicznej zaobserwowano w badaniu Keller 2020 w subpopulacji pacjentów z CRP  $< 10$  mg/dl.

W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych istotne statystycznie różnice na korzyść GKS względem braku GKS odnotowano w zakresie przeniesienia pacjenta na OIOM z oddziału ogólnego (Albani 2020, Majmundar 2020), konieczności intubacji pacjenta (Majmundar 2020) czy wypisu pacjenta ze szpitala (Feng 2020, Majmundar 2020). Istotne statystycznie różnice na korzyść grupy kontrolnej odnotowano natomiast dla czasu trwania gorączki (Li 2020b) oraz czasu do ujemnego wyniku RT-PCR (Li 2020b, Ma 2020). Należy również wskazać, że zaobserwowany w kilku 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.

Wyniki badania Narain 2020, w którym porównywano wiele różnych kombinacji dla interwencji, wskazują, że stosowanie GKS w skojarzeniu z tocilizumabem wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami w zakresie redukcji śmiertelności wewnątrzszpitalnej w porównaniu do GKS stosowanych w skojarzeniu z anakinrą.

Odnalezione badania wtórne stanowią analizę wyników badań z randomizacją (WHO REACT 2020), RCTs oraz badań niższej jakości (Singh 2020, Sarkar 2020, Tlayjeh 2020) lub wyłącznie badań niższej jakości (Gangopadhyay 2020, Lu 2020, Ye 2020, Hasan 2020, Pei 2020). Wnioski z prac nie są spójne.

Przegląd systematyczny z metaanalizą WHO REACT 2020 wskazuje na zmniejszenie ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w grupie pacjentów leczonych GKS w porównaniu do opieki standardowej lub placebo. Autorzy badań Sarkar 2020 oraz Hasan 2020 wskazują na potencjalne korzyści z terapii GKS. Podkreślają jednocześnie wysoką heterogeniczność włączonych badań pierwotnych, wskazując tym samym na konieczność prowadzenia dalszych badań z randomizacją w celu sformułowania jednoznacznych wniosków (Sarkar 2020). Autorzy pracy Ye 2020 wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów może zmniejszać ryzyko zgonu oraz skracać czas konieczności wykonywania mechanicznej wentylacji u pacjentów z COVID-19 z ARDS. 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 ARDS. Autorzy badania Pei 2020 wskazują natomiast na wzrost ryzyka zgonu u pacjentów leczonych GKS. Podobnie, autorzy przeglądu systematycznego Lu 2020 wnioskują, 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. Wyniki metaanalizy Tlayjeh 2020 wskazują, że stosowanie GKS nie wpływa na redukcję śmiertelności oraz zmniejszenie odsetka pacjentów wentylowanych mechanicznie, natomiast może wydłużać czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o różnym nasileniu choroby. 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 znamienych 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.; przeszukania na rzecz przeglądu: 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](http://www.medrxiv.org)., zawężając wyszukiwanie do okresu 01.07-28.07.2020 r. W analizie wykorzystano również zasoby bazy COVID-19 ([www.covid19.aotm.gov.pl](http://www.covid19.aotm.gov.pl)).

Wyszukiwanie aktualizacyjne na rzecz wersji 1.1 przeglądu, z uwzględnieniem baz informacji medycznej – PubMed przez Medline oraz EMBASE, przeprowadzono w dniu 20.10.2020 r.

Proces selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA<sup>1</sup> (Rysunek 3, Rysunek 4).

W aneksie dokumentu zamieszczono strategię wyszukiwania wykorzystywaną na rzecz przeglądu (Tabela 46).

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	
<b>Populacja</b>	Pacjenci z COVID-19 (populacja ogólna lub subpopulacja pacjentów)
<b>Interwencja</b>	Glikokortykosteroidy
<b>Komparator</b>	Nie zdefiniowano*
<b>Punkt końcowy</b>	Nie zdefiniowano – wszystkie punkty końcowe dla oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa
<b>Rodzaj włączanych badań</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Badania eksperymentalne z grupą kontrolną lub badania eksperymentalne jednoramiennie;</li><li>• Badania obserwacyjne z grupą kontrolną: prospektywne lub retrospektywne (badania retrospektywne z udziałem minimum 50 osób, w grupie interwencji);</li><li>• Badania obserwacyjne opisowe (<i>case studies</i>, <i>case series</i>) w przypadku braku dowodów naukowych o wyższym poziomie wiarygodności;</li><li>• Rejestry obejmujące &gt;1000 pacjentów;</li><li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą (kwalifikacja najbardziej aktualnych opracowań wtórnych obejmujących największą liczbę, wykluczenie prac do których włączono badania pierwotne włączone do wcześniej opublikowanych prac).</li></ul> <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 naukowych<sup>1</sup>**

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

<sup>1</sup> 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 (wersja 1.0) odnaleziono następujące doniesienia naukowe dla efektywności klinicznej glikokortykosteroidów w COVID-19:

- 16 badań pierwotnych:
  - 2 RCTs – RECOVERY (Horby 2020)<sup>2</sup> oraz Corral 2020<sup>3</sup>,
  - 1 badanie quasi-eksperymentalne - Fadel 2020<sup>4</sup>,
  - 13 badań retrospektywnych (Wang 2020<sup>5</sup>, Wu 2020a<sup>6</sup>, Wu 2020b<sup>7</sup>, Fernandez-Cruz 2020<sup>8</sup>, Albani 2020<sup>9</sup>, Bani-Sadr 2020<sup>10</sup>, Feng 2020<sup>11</sup>, Shang 2020<sup>12</sup>, Lu 2020<sup>13</sup>, Majmundar 2020<sup>14</sup>, Li 2020a<sup>15</sup>, Zhou 2020<sup>16</sup>, Sanz Herrero 2020<sup>17</sup>).

Odnaleziono również opracowania wtórne – przeglądy systematyczne z metaanalizą (Gangopadhyay 2020<sup>18</sup>, Lu 2020<sup>19</sup>, Ye 2020<sup>20</sup>) i bez metaanalizy (Singh 2020<sup>21</sup>). Należy przy tym zaznaczyć, że nie wszystkie badania pierwotne włączone do odnalezionych przeglądów systematycznych spełniają kryteria włączenia do przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez AOTMiT.

W ramach przeprowadzonego przeglądu aktualizacyjnego (wersja 1.1, ) odnaleziono:

- 20 badań pierwotnych:
  - 5 RCTs - Metcovid (Jeronimo 2020)<sup>22</sup>, CoDEX (Tomazini 2020)<sup>23</sup>, CAPE COVID (Dequin 2020)<sup>24</sup>, REMAP-CAP<sup>25</sup>, Edalatifard 2020<sup>26</sup>,
  - 15 badań obserwacyjnych: Hu 2020<sup>27</sup>, Liu 2020<sup>28</sup>, Bartoletti 2020<sup>29</sup>, Keller 2020<sup>30</sup>, Li 2020b<sup>31</sup>, Ma 2020<sup>32</sup>, Ruiz-Irastorza 2020<sup>33</sup>, Yang 2020<sup>34</sup>, CHIC (Ramiro 2020)<sup>35</sup>, Wei 2020<sup>36</sup>, Rubio - Rivas 2020<sup>37</sup>, SAM-COVID-19 (Rodríguez-Bano 2020)<sup>38</sup>, Narain 2020<sup>39</sup> oraz Wu 2020<sup>40</sup> (odnaleziono publikację typu *Accepted manuscript*, dotychczas dostępna była publikacja typu *pre-print* [7]);
- oraz 5 badań wtórnych: WHO REACT 2020<sup>41</sup>, Sarkar 2020, Pei 2020<sup>42</sup>, Hasan 2020<sup>43</sup>, Tlayjeh 2020<sup>44</sup>.

Ponadto, w ramach wyszukiwania niesystematycznego odnaleziono dokument WHO<sup>45</sup>, stanowiący zbiór zaleceń w zakresie stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu pacjentów z COVID-19.

#### 3.1. Badania pierwotne

W Tabeli 4 zestawiono badania pierwotne odnalezione w ramach systematycznego przeglądu baz informacji medycznej (data ostatniego przeszukiwania: 20.10.2020). 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**

Lp.	Badanie	Ramie badane			Ramie kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka	Czas leczenia			
1.	<b>Horby 2020 (RECOVERY)</b>	<b>DEX</b>	6 mg 1x1 (p.o. lub i.v.)	10 dni (Mediana 7 dni (IQR 3-10))	<b>SoC</b>	Zgon, wypis ze szpitala, konieczność wentylacji mechanicznej	<b>C</b>
2.	<b>Corral 2020</b>	<b>MTP</b>	40mg i.v. co 12h/3 dni, następnie 20 mg co 12h/3 dni		<b>SoC</b>	Zgon, przeniesienie na OIOM, konieczność wentylacji mechanicznej	<b>E</b>
3.	<b>Fadel 2020</b>	<b>MTP</b>	0,5 - 1 mg/kg/ dobę podzielony na 2 dawki i.v	3 dni	<b>SoC</b>	Zgon, długość hospitalizacji, przeniesienie na OIOM, konieczność wentylacji mechanicznej	<b>E</b>
4.	<b>Wang 2020</b>	<b>MTP</b>	0,5 - 1 g dziennie i.v. przez 2-3 dni lub 1 - 3 mg/kg m.c i.v. dziennie przez 3-10 dni		<b>SoC</b>	Zgon, przeniesienie na OIOM	<b>E</b>
5.	<b>Wu 2020a</b>	<b>MTP</b>	bd	bd	<b>SoC</b>	Zgon	<b>E</b>
6.	<b>Wu 2020b</b>	<b>GKS (HDK / MTP / DEX)</b>	MTP 1 mg lub DEX 0,1875 mg lub HDK i.v. 5 mg)	Mediana: 6 dni (IQR:1-10)	<b>SoC</b>	Śmiertelność wewnątrzszpitalna w 28. dniu, długość hospitalizacji, progresja do stanu krytycznego	<b>E</b>
7.	<b>Fernandez-Cruz 2020</b>	<b>GKS</b>	MTP 1 mg/kg/ dzień lub - GKS podawane (w tym MTP <250 mg/d, 250 mg / d lub 500 mg / d	bd	<b>SoC</b>	Zgon w trakcie hospitalizacji	<b>E</b>
8.	<b>Albani 2020</b>	<b>GKS</b>	DEX 8 mg lub jego ekwiwalent w postaci HDK lub MTP (mediana równoważnej dawki DEX=10 mg/d)	bd	<b>SoC</b>	Zgon, przyjęcie na OIOM	<b>E</b>
9.	<b>Bani-Sadr 2020</b>	<b>GKS</b>	MTP lub prednizon (ekwiwalent 1 mg/kg lub 0,5 mg/kg gdy dodatkowo terapia p/wirusowa z RTV)	bd	<b>SoC</b>	Wskaźnik zgonów, wskaźnik przyjęć i/lub zgonów przed przyjęciem na OIOM	<b>E</b>
10.	<b>Feng 2020</b>	<b>GKS</b>	bd	bd	<b>SoC</b>	Zgon, długość hospitalizacji, wypis ze szpitala, progresja choroby (konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon)	<b>E</b>
11.	<b>Shang 2020</b>	<b>GKS (MTP, prednizon, DEX)</b>	bd	bd	<b>SoC</b>	Długość hospitalizacji	<b>E</b>
12.	<b>Zhou 2020</b>	<b>GKS</b>	bd	bd	<b>SoC</b>	Zgon / przeżycie pacjentów	<b>E</b>
13.	<b>Lu 2020</b>	<b>GKS</b> (leczenie adjuwantowe po terapii przeciwwirusowej)	bd (Ekwiwalent HDK- mediana 100-800 mg/d)	bd (Mediana (IQR): 8 (4-12) dni)	<b>SoC</b>	Zgon	<b>E</b>
14.	<b>Majmundar 2020</b>	<b>GKS (MTP, prednizon, HDK lub DEX)</b>	bd (Mediana dawki 80 mg (IQR, 60-107) MTP lub jego ekwiwalentu)	bd (Mediana (IQR): 5 (4-7) dni)	<b>SoC</b>	Zgon, długość hospitalizacji, wypis ze szpitala, konieczność intubacji, przeniesienie na OIOM, złożony punkt: przeniesienie na OIOM, intubacja lub zgon	<b>E</b>
15.	<b>Li 2020</b>	<b>GKS</b>	Niska dawka (ld): max dawka <1 mg/kg/d prednizonu; Wysoka dawka (hd): ≥1 mg/kg/d prednizonu)	bd (Mediana: 4 dni)	<b>SoC</b>	Zgon w trakcie hospitalizacji	<b>E</b>

Lp.	Badanie	Ramię badane			Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka	Czas leczenia			
			(Średnia dawka skumulowana GKS - ekwiwalent 200 mg prednizonu)				
16.	<b>Sanz Herrero 2020</b>	<b>MTP+TOC+ SoC</b>	MTP - 1 dawka 250 mg i.v./dzień, następnie 40 mg co 12 h przez 4 dni) + tocilizumab 400 mg jednorazowo		<b>Tocilizumab + SoC</b>	Zgon, długość hospitalizacji, przeniesienie na OIOM, czas wydalania wirusa	<b>E</b>
<b>Aktualizacja Przeglądu – wersja 1.1</b>							
17.	<b>CoDEX (Tomazini 2020)</b>	<b>DEX</b>	20 mg/d i.v. (5 dni), następnie 10 mg/d (5 dni)	10 dni	<b>SoC</b>	Dni bez wentylacji mechanicznej, stan kliniczny wg 6-stopniowej skali, zgon, dni poza OIOM, czas trwania wentylacji mechanicznej, wynik w skali SOFA, SAEs, infekcja wtórna	<b>C</b>
18.	<b>MetCOVID (Jeronimo 2020)</b>	<b>MTP</b>	0,5 mg/kg 2x1	5 dni	<b>PLB</b>	Śmiertelność 28-, 14- oraz 7-dniowa, obecność wirusowego RNA w wymazie z nosa / nosogardła w 5. i 7. dobie, konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej, pacjenci z PaO2 / FiO2 <100	<b>C</b>
19.	<b>CAPE COVID (Dequin 2020)</b>	<b>HDK</b>	Wlew i.v. x 8 lub 14 dni (w zależności od stanu pacjenta) (200 mg/d x 4 dni lub 7 dni); 100 mg/d x 2d lub 4 d; 50 mg/d x 2d lub 3d		<b>PLB</b>	Niepowodzenie leczenia, zgon, konieczność intubacji dotchawiczej, <i>prone position</i> , zastosowanie ECMO, wziewne podanie tlenu azotu, infekcje wewnątrzszpitalne, SAEs	<b>C</b>
20.	<b>REMAP CAP</b>	<b>HDK</b>	50 mg i.v. co 6h (cykl 7-dniowy) lub 50 mg co 6h, gdy wstrząs jest klinicznie widoczny maksymalnie do 28.dnia (podanie w zależności od wstrząsu)		<b>SoC</b>	Czas bez wspomaganie narządowego (oddechowego lub krążeniowego), czas do zgonu, czas pobytu na OIOM, czas pobytu w szpitalu, wynik w skali WHO, progresja do intubacji, ECMO lub zgonu, SAEs	<b>E</b>
21.	<b>Edalatifard 2020</b>	<b>MTP</b>	250 mg/dzień	3 dni	<b>SoC</b>	Zgon, wyzdrowienie, czas do wystąpienia zdarzenia (tj. wypisu ze szpitala lub zgonu), czas do poprawy, czas przeżycia, zdarzenia niepożądane	<b>E</b>
22.	<b>Hu 2020</b>	<b>GKS (MTP / prednizon)</b>	bd (najczęstsza dawka równoważnika MTP – 0,75 mg/dobę)	bd (mediana: 6 (4-8) dni)	<b>brak GKS</b>	Wyleczenia, zdarzenia niepożądane	<b>E</b>
23.	<b>Liu 2020</b>	<b>GKS</b>	80 mg/dzień MTP lub jego odpowiednika	bd (mediana: 5 (3-8) dni)	<b>brak GKS</b>	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, przyjęcie na OIOM, długość pobytu na OIOM, długość hospitalizacji, czas do negatywnego wyniku RT-PCR	<b>E</b>
24.	<b>Bartoletti 2020</b>	<b>GKS</b>	0,5 mg/kg równoważnika prednizonu	bd (mediana: 4 (4-6) dni)	<b>brak GKS</b>	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, czas do zaprzestania tlenoterapii, czas do wentylacji mechanicznej, nadkażenia bakteryjne	<b>E</b>
25.	<b>Keller 2020</b>	<b>GKS</b>	bd	bd	<b>brak GKS</b>	Zgon, wentylacja mechaniczna	<b>E</b>
26.	<b>Li 2020b</b>	<b>GKS (MTP / prednizon)</b>	Metylprednizonon: 40 mg/d przez 5 dni, 13 pacjentów; 40 mg/d przez 3 dni, 17 pacjentów; 20 mg/d przez 5 dni, 9 pacjentów; 20 mg/d przez 3 dni, 11 pacjentów Prednizon: bd		<b>brak GKS</b>	Ciężki stan, zgon, czas trwania gorączki, ujemny wynik RT-PCR, długość pobytu w szpitalu, antybiotykoterapia, terapia przeciwgrzybicza	<b>E</b>
27.	<b>Ma 2020</b>	<b>GKS (MTP / prednizon)</b>	bd (mediana dawki MTP – 56,6 mg)	bd (mediana – 5,0 dni)	<b>brak GKS</b>	Długość hospitalizacji, czas do ujemnego RT-PCR, czas wydalania wirusa, zgon	<b>E</b>

Lp.	Badanie	Ramię badane			Ramię kontrolne	Rodzaje analizowanych punktów końcowych	Poziom wiarygodności
		Interwencja	Dawka	Czas leczenia			
28.	Ruiz-Irastorza 2020	MTP podawany pulsacyjnie w 2. Tygodniu choroby	1 mg/kg/dzień przez kilka dni, następnie w dawce 250 mg/dzień przez 3 dni		MTP podawany w innym czasie, niepulsacyjnie podawane GKS lub brak GKS	Zgon, zgon lub intubacja dotchawicza	E
29.	Yang 2020	MTP	50-80 mg/ dzień	bd	brak MTP	Zgon, progresja choroby ze stanu ciężkiego do stanu krytycznego	E
30.	Wei 2020	MTP	40-80 mg/ dzień	5-7 dni	brak MTP	Zgon	E
31.	CHIC (Ramiro 2020)	MTP +/- TOC	250 mg MTP i.v. (dzień 1), 80 mg (dzień 2-5)		brak GKS	Poprawa kliniczna, śmiertelność szpitalna, wentylacja mechaniczna, terapia tlenowa, czas trwania wentylacji mechanicznej, długość hospitalizacji	E
32.	Rubio - Rivas 2020	GKS + TOC	od 0,5 mg/kg/dzień do 250 mg i.v. 3 x dziennie	bd	TOC	Śmiertelność wewnątrzszpitalna (z dowolnych przyczyn)	E
33.	SAM-COVID-19 (Rodríguez-Bano 2020)	GKS	bd		brak GKS	Intubacja, zgon, infekcje bakteryjne, krwawienie z przewodu pokarmowego, wynik <3 w 7-stopniowej skali	E
34.	Narain 2020	GKS+/- TOC lub anakinra	bd	bd	SoC/ TOC/ anakinra	Śmiertelność wewnątrzszpitalna	E

Bd – brak danych; DEX – deksametazon; GKS – glikokortykosteroidy; HDK – hydrokortyzon; LPV/RTV – lopinawir/ritonawir; MTP – metyloprednizolon; SoC – opieka standardowa (ang. *Standard of Care*); TOC – tocilizumab; OIOM – Oddział Intensywnej Opieki Medycznej; OIOM – Oddział Intensywnej Opieki Med.; SAEs (ang. *serious adverse events*) – ciężkie zdarzenia niepożądane

### 3.1.1. Badania z randomizacją

#### 3.1.1.1. Deksametazon vs opieka standardowa

##### 3.1.1.1.1. 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 osocze ozdrowieńców.

Dnia 16 czerwca 2020 r. na stronie <https://www.recoverytrial.net/> opublikowano pierwsze wyniki badania RECOVERY dla porównania skuteczności klinicznej deksametazonu w COVID-19<sup>46</sup>, 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 10.

##### 3.1.1.1.2. Badanie CoDEX (Tomazini 2020)

Badanie CoDEX (Tomazini 2020) zostało zaprojektowane jako randomizowana, wieloośrodkowa, otwarta próba kliniczna, której celem było porównanie skuteczności deksametazonu (dawka 20 mg/d i.v. przez 5 dni, następnie 10 mg/d przez kolejne 5 dni) w skojarzeniu z leczeniem standardowym oraz leczenia standardowego. Do badania zrandomizowano 299 pacjentów, z czego 151 – do ramienia DEX a 148 – do ramienia SOC. Autorzy badania wskazują na równomierny rozkład pomiędzy grupami badania w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów, w tym stopnia ciężkości choroby oraz stosowanego leczenia w momencie randomizacji.

Jako pierwszorzędkowy punkt końcowy oceniano średnią liczbę dni bez wentylacji mechanicznej. **Zaobserwowano istotne różnice na korzyść DEX względem SOC w odniesieniu do liczby dni bez wentylacji mechanicznej podczas 28-dniowego okresu obserwacji (średnia 6,6 vs 4 dni, p<0,05).** U pacjentów z ramienia DEX w 7. dniu odnotowano również istotnie niższą średnią liczbę punktów w skali SOFA w porównaniu do grupy kontrolnej (p<0,005).

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do 28-dniowej śmiertelności (z jakiegokolwiek przyczyny), liczby dni poza oddziałem intensywnej opieki medycznej, czasem trwania wentylacji mechanicznej oraz liczbą punktów wg 6-stopniowej skali w 15. dniu obserwacji.

Przeprowadzona analiza w podgrupach według wieku, PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>, SAPS III, czasu trwania objawów, pozycji pacjenta oraz stosowania wazopresorów w chwili randomizacji nie wykazała istotnych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego ani 28-dniowej śmiertelności.

Analiza post hoc wykazała istotnie niższe skumulowane ryzyko zgonu lub wentylacji mechanicznej (stopień 5-6 w 6-stopniowej skali) w 15. dniu w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną – (67,5% vs 80,4%; OR=0,46 (95% CI: 0,26; 0,81), p=0,01).

Autorzy badania wskazują na przewagę DEX+SOC względem SOC w odniesieniu do redukcji liczby dni bez wentylacji mechanicznej u pacjentów z COVID-19 i umiarkowanym lub ciężkim ARDS.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: brak zaślepienia oraz zmianę w kryteriach włączenia i wykluczenia podczas trwania badania, przedwczesne zakończenie badania przed osiągnięciem zakładanej liczebności próby (N=350) oraz stosowanie glikokortykosteroidów u 35% z grupy kontrolnej ze względu na ciężki stan kliniczny, co mogło mieć istotny wpływ na uzyskane wyniki.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 14.

### **3.1.1.2. Metyloprednizon vs opieka standardowa**

#### *3.1.1.2.1. Badanie Corral 2020*

Badanie Corral 2020 stanowi wieloośrodkowe, częściowo randomizowane badanie bez zaślepienia. W badaniu uczestniczyło 85 pacjentów – do grupy pacjentów stosujących metyloprednizon (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 metyloprednizonu względem SoC w zakresie złożonego punktu końcowego – wewnątrzszpitalny zgon z dowolnego powodu, pogorszenie stanu zdrowia skutkujące przeniesieniem na OIOM, pogorszenie wydolności oddechowej skutkujące koniecznością wdrożenia wentylacji inwazyjnej (analiza ITT: RR=0,55, (95%CI: 0,33; 0,91)), 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 11.

#### *3.1.1.2.2. Badanie Metcovid (Jeronimo 2020)*

Badanie Metcovid (Jeronimo 2020) stanowi randomizowaną, podwójnie zaślepioną, jednośrodkową próbę kliniczną. Do badania włączono 416 hospitalizowanych pacjentów z podejrzeniem COVID-19 na podstawie obrazu klinicznego i/lub radiologicznego. Uczestników badania poddano randomizacji do ramienia metyloprednizonu (n=194) oraz do ramienia placebo (n=199). Ostatecznie w analizie (mITT) uwzględniono łącznie 393 pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów między ramionami badania. Odnotowano utratę pacjentów z badania na poziomie: n=14, w tym 7 zgonów (grupa metyloprednizonu) oraz n=5, w tym 4 zgony (grupa placebo).

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy oceniano 28-dniową śmiertelność. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: wczesną śmiertelność (7- i 14-dniową), konieczność intubacji w okresie do 7. dnia, odsetek pacjentów z PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><100 do 7. dnia. **Nie zaobserwowano istotnych różnic**

### **między grupami w odniesieniu do pierwszorzędowych ani drugorzędowych punktów końcowych.**

Przeprowadzono również analizę *post hoc*, w ramach której oceniano śmiertelność w podgrupach pacjentów. Wykazano, że w podgrupie pacjentów w wieku >60 lat śmiertelność 28-dniowa w grupie MTP była niższa w porównaniu do grupy placebo (46,6% vs 61,9%; HR= 0,63 (95%CI: 0,41; 0,98), p=0,039).

Autorzy badania wnioskują, iż zastosowanie 5-dniowego cyklu leczenia metyloprednizolonem nie zmniejsza śmiertelności w populacji ogólnej.

Interpretacja wyników powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń: przyjęty sposób analizy wyników – mITT (ang. *modified intention-to-treat*), stosunkowo niewielka liczebność próby (badanie jednośrodkowe), co może być związane z brakiem możliwości wykazania niewielkich różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów, wysoka ogólna śmiertelność w porównaniu z innymi placówkami medycznymi, późne wdrożenie leku u niektórych pacjentów.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 12.

#### **3.1.1.2.3. Badanie Edalatifard 2020**

Badanie Edalatifard 2020 stanowi wieloośrodkowe, randomizowane badanie pojedynczo zaślepienie (pacjenci). W badaniu uczestniczyło 62 pacjentów – do grupy pacjentów stosujących MTP włączono 34 pacjentów, natomiast do grupy pacjentów stosującej SoC bez MTP włączono 28 osób.

Wyniki próby klinicznej Edalatifard 2020 wskazują na istotną statystycznie korzyść ze stosowania metyloprednizolonu względem SoC w zakresie skrócenia czasu do wystąpienia zdarzenia tj. wypisu ze szpitala lub zgonu (11,6 vs 17,6 dni, p=0,006), czasu do poprawy (11,8 vs 16,4 dni, p=0,011) oraz czasu przeżycia (HR=0,29, 95%CI: 0,15; 0,56). Przeprowadzona przez Agencję analiza danych surowych z publikacji wskazuje również na występowanie istotnych statystycznie różnic na korzyść MTP w zakresie częstości występowania zgonów (RR=0,14 (95%CI: 0,03; 0,56, NNT=3) oraz wskaźnika wyzdrowień (RR=1,65 (95%CI: 1,18; 2,30), NNT=3).

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w porównywanych ramionach badania była zbliżona.

Interpretacja wyników badania Edalatifard 2020 powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń. Niepewność oszacowań wyniku z przyjętej metodyki badania (pojedyncze zaślepienie), wielkości populacji w badaniu, różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów włączonych do porównywanych grup, sposobu analizy wyników (analiza *per protocol* – pomimo pierwotnego założenia o przeprowadzeniu analizy ITT z grupy kontrolnej wyłączono 6 pacjentów, którzy przyjęli GKS).

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 13.

#### **3.1.1.3. Hydrokortyzon vs opieka standardowa**

##### **1.1.1.1. Badanie Dequin 2020 (CAPE COVID)**

Badanie Dequin 2020 – CAPE COVID (*The Community-Acquired Pneumonia: Evaluation of Corticosteroids in Coronavirus Disease CAPE COVID*) – stanowi wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, sekwencyjne badanie kliniczne (*sequential trial*), z analizami śródterminowymi planowanymi co 50 pacjentów. Pierwotnie, badanie miało obejmować 290 pacjentów, ale zostało wstrzymane wcześniej zgodnie z zaleceniami rady monitorującej. Finalnie, do badania włączono 149 pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym z ostrą niewydolnością oddechową - 76 do ramienia przyjmującego hydrokortyzon i 73 do ramienia placebo.

Hydrokortyzon podawany był w niskich dawkach – początkowa dawka 200 mg/d i.v., następnie 200 mg/d do 7. dnia, 100 mg przez 4 dni i 50 mg/d przez 3 dni (łącznie 14 dni). Jeśli stan ogólny i stan układu oddechowego pacjenta uległy poprawie do 4. dnia, stosowano krótki schemat leczenia (200 mg / dobę przez 4 dni, następnie 100 mg/d przez 2 dni i 50 mg/d przez 2 dni). łącznie 8 dni). Mediana czasu trwania

leczenia wyniosła 10,5 dni (IQR: 6,0-14,0) w ramieniu hydrokortyzonu i 12,8 dni (IQR: 8,0-13,0) w ramieniu placebo.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było niepowodzenie leczenia w 21. dniu, definiowane jako zgon lub trwała konieczność wentylacji mechanicznej bądź tlenoterapii wysokoprzepływowej. Do drugorzędowych punktów końcowych należała konieczność intubacji dotchawiczej (dotyczyła jedynie pacjentów wentylowanych nieinwazyjnie w momencie włączenia do badania), zastosowanie pozycji na brzuchu przy wentylacji (ang. *prone position*), wykorzystanie ECMO oraz wziewne podanie tlenu azotu, a także infekcje wewnątrzszpitalne.

**Dla żadnego spośród analizowanych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.**

Odnotowano łącznie 69 przypadków niepowodzenia leczenia: 32 w grupie hydrokortyzonu (42,1%) i 37 w grupie kontrolnej (50,7%) ( $p = 0,29$ ). Spośród tej grupy, zmarło 11 pacjentów w grupie badanej i 20 w grupie kontrolnej.

Zgłoszono 3 ciężkie zdarzenia niepożądane, wszystkie w ramieniu hydrokortyzonu – 1 epizod zapalenia naczyń mózgowych prawdopodobnie związany z SARS-CoV-2, 1 epizod zatrzymania krążenia związany z zatorowością płucną oraz 1 epizod krwotoku śródbrzusznego związanego z leczeniem przeciwzakrzepowym zatorowości płucnej. Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z badanym leczeniem.

Do ograniczeń badania należy przede wszystkim przedwczesne jego zakończenie. W ramach badania nie zaplanowano także rejestrowania części parametrów powiązanych z COVID-19, np. częstości występowania nadciśnienia, nie przeanalizowano też wszystkich dla parametrów przewidzianych w protokole. W obydwu ramionach występuje nierównomierny rozkład względem płci, pacjenci w każdym z ramion przyjmowali także inne terapie eksperymentalne.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 15.

#### 1.1.1.2. Badanie REMAP-CAP

REMAP-CAP (*Randomized, Embedded, Multifactorial Adaptive Platform Trial for Community-Acquired Pneumonia*) stanowi wielośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne typu *adaptive platform trial*. Publikacja uwzględnia analizę domeny glikokortykosteroidów, w której pacjentów losowo przydzielono do grupy przyjmującej 7-dniowy cykl leczenia hydrokortyzonem i.v. 50 mg lub 100 mg co 6 h, grupy przyjmującej hydrokortyzon podawany w zależności od wstrząsu (*shock-dependent course*) – 50 mg co 6h, gdy wstrząs był klinicznie widoczny do max 28 dni, lub grupy nieprzyjmującej hydrokortyzon.

Do domeny glikokortykosteroidów włączono 401 pacjentów z podejrzeniem lub potwierdzeniem COVID-19 o ciężkim przebiegu, z czego wyniki 379 poddano analizie (z analizy wykluczono pacjentów, którzy wycofali zgodę i tych, dla których wyniki nie były dostępne). Uczestnicy zostali losowo przydzieleni do każdej lokalnie dostępnej grupy przy użyciu przydziału proporcjonalnego (np. 1:1, jeśli dostępne były 2 grupy i 1:1:1, jeśli dostępne były 3 grupy). 113 ze 121 ośrodków było otwartych na leczenie w ramach domeny GKS, z czego 24 ośrodki umożliwiły randomizację tylko do grup 7-dniowego cyklu hydrokortyzonu lub hydrokortyzonu w zależności od wstrząsu. Finalnie, do ramienia 7-dniowego cyklu hydrokortyzonu włączono 143 pacjentów, do hydrokortyzonu podawanego w zależności od wstrząsu – 152 osoby, a do grupy kontrolnej 108 osób.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów wskazuje, że w ramieniu badania, w którym hydrokortyzon stosowano w cyklu 7-dniowym pacjenci byli bardziej obciążeni względem ramienia, w którym nie stosowano hydrokortyzonu (wyższy odsetek osób: z cukrzycą: 39% vs 31%; wymagających wentylacji



mechanicznej: 63,5 vs 52,5%; wymagających podania wazopresora: 40,9% vs 29,7%; oraz wyższa mediana punktów w skali APACHE II, świadczącej o zwiększonym nasileniu choroby: 18 vs 15 pkt).

Pierwszorzędowym punktem końcowym były dni wolne od wsparcia narządowego (definiowanego jako przeżycie (*days alive*) oraz brak wsparcia oddechowego na Oddziale Intensywnej Terapii (*ICU-based*)<sup>2</sup> lub wsparcia krążeniowego w postaci wlewu i.v. dowolnego leku wazopresyjnego lub inotropowego) w ciągu 21 dni. Do drugorzędowych punktów końcowych należą śmiertelność wewnątrzszpitalna, czas pobytu na oddziale intensywnej terapii i szpitalu, dni bez wspomagania oddechowego, dni bez wspomagania krążeniowego, złożony punkt końcowy - progresja do inwazyjnej wentylacji mechanicznej, ECMO lub zgon wśród osób początkowo niewentylowanych oraz wynik w skali porządkowej WHO (zakres 0-8, gdzie 0 = brak choroby, 8 = zgon) oceniona w dniu 14.

Mediana czasu wolnego od wsparcia narządowego nie różniła się pomiędzy ramionami badania (mediana 0 dni). Wśród osób które przeżyły, czas ten wyniósł odpowiednio 11,5 dnia (IQR: 0; 17), 9,5 dnia (IQR: 0; 16) i 6 dnia (IQR: 0; 12). Iloraz szans w ramach analizy pierwotnej dla pierwszorzędowego punktu końcowego, w której wykorzystano dane od wszystkich uczestników włączonych do badania, którzy spełnili kryteria ciężkiego stanu COVID-19 i zostali zrandomizowani w co najmniej 1 domenie (n = 576), skorygowany o wiek, płeć, czas, miejsce, region, domenę, poziom kwalifikowalności do przyjmowania poszczególnych interwencji oraz przydział interwencji, wyniósł 1,43 (95% CI: 0,91; 2,27) dla cyklu 7-dniowego vs. kontroli oraz 1,22 (95% CI: 0,76; 1,94) dla hydrokortyzonu w zależności od wstrząsu vs kontroli.

Śmiertelność wewnątrzszpitalna wyniosła 41/137 (30%) w grupie 7-dniowego cyklu, 37/141 (26%) w grupie hydrokortyzonu przyjmowanego w zależności od wstrząsu oraz 33/99 (33%) w grupie kontrolnej – skorygowany OR = 1,03 (95%CI: 0,53; 1,95) dla 7-dniowego cyklu vs kontroli i 1,10 (95%CI: 0,58; 2,11) dla hydrokortyzonu podawanego w zależności od wstrząsu vs kontroli. Należy przy tym zaznaczyć, że badanie zostało przedwcześnie zakończone – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania).

**Istotnie statystycznie różnice na korzyść ramienia hydrokortyzonu stosowanego w cyklu 7-dniowym względem ramienia kontrolnego odnotowano w analizie uwzględniającej jedynie czas bez wspomagania krążeniowego na OIOM (OR=1,63 (95% CI: 1,03; 2,59), jak również w przypadku złożonego punktu końcowego: progresja do intubacji/ ECMO lub zgon (OR=2,74 (95% CI: 1,18; 6,56).**

Ciężkie zdarzenia niepożądane zareportowano odpowiednio u 4 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej stałą dawkę hydrokortyzonu, 5 (3%) osób przyjmujących hydrokortyzon w zależności od wstrząsu i 1 (1%) osoby z grupy kontrolnej.

Interpretacja wyników badania REMAP-CAP powinna przebiegać z uwzględnieniem zidentyfikowanych ograniczeń tj.: brak zaślepienia próby, przedwczesne przerwanie badania – nie zrekrutowano wymaganej protokołem liczby pacjentów w celu wykazania znamienych różnic pomiędzy ramionami badania (brak statystycznej mocy wnioskowania); większe obciążenie pacjentów w ramieniu, w którym hydrokortyzon stosowano w cyklu 7-dniowym; randomizacja przebiegająca w odmienny sposób w zależności od ośrodka (1:1:1 lub 1:1, jeśli dostępne były jedynie 2 grupy leczenia); brak potwierdzenia infekcji SARS-CoV-2 testem RT-PCR u wszystkich pacjentów. Dodatkowo, 15% pacjentów z grupy przyjmującej hydrokortyzon, otrzymywała także (najczęściej przez krótki czas) glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe, co może wpływać na wyniki końcowe.

Opis metodyki i wyników badania zawiera Tabela 16.

<sup>2</sup> definiowanego jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja mechaniczna lub zastosowanie kaniuli donosowej o wysokim przepływie, jeśli przepływ  $\geq 30$  l/min, a udział wdychanego tlenu  $\geq 0,4$ ;

### 3.1.2. Badania obserwacyjne

W 8 zidentyfikowanych badaniach obserwacyjnych w ramach terapii kortykosteroidami stosowano metyloprednizolon (Fadel 2020, Wang 2020, Wu 2020a, Ruiz-Irastorza 2020, Yang 2020, Wei 2020, Sanz Herrero 2020, Ramiro 2020). W badaniu Sanz Herrero 2020 i Ramiro 2020 oceniono efektywność kliniczną metyloprednizolonu jako terapii dodanej do tocilizumabu.

Istotne statystycznie różnice na korzyść metyloprednizolonu względem braku GKS odnotowano dla:

- częstości występowania zgonów – Fadel 2020, Wu 2020a oraz Yang 2020 (w populacji <65 roku życia);
- 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;
- progresji choroby w populacji pacjentów <65 roku życia (Yang 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 zgonu w wyniku zastosowania MTP odnotowano natomiast w badaniu Wei 2020 w populacji pacjentów  $\geq 60$  r.ż., natomiast w badaniu Wang 2020 odnotowano wzrost ryzyka przyjęcia pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgonu. 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 otrzymało 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 MTP względem pacjentów w grupie kontrolnej, przy istotnie statystycznych różnicach w zakresie wydłużenia czasu hospitalizacji w ramieniu z MTP. Z kolei w badaniu Ramiro 2020 odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść ramienia MTP + tocilizumab w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej (HR= 0,35; 95% CI: 0,19; 0,65), poprawy  $\geq 2$  pkt / wypisu (HR=1,8; 95% CI: 1,2; 2,7) oraz ryzyka wentylacji mechanicznej (HR=0,29; 95% CI: 0,14; 0,65). Podobne wyniki w zakresie śmiertelności zaobserwowano w badaniu Rubio-Rivas 2020, w którym GKS również zastosowano jako terapię dodaną do tocilizumabu (porównanie względem TOC bez GKS) – istotna statystycznie redukcja ryzyka zgonu (HR=0,26, 95%CI: 0,13; 0,56).

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.

W 20 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 – istotne statystycznie różnice na korzyść glikokortykosteroidów względem braku GKS/SoC odnotowano dla częstości zgonów szpitalnych (Fernandez-Cruz 2020, Narain 2020), redukcji zgonów ogółem (Fernandez-Cruz 2020, Bani-Sadr 2020) oraz ryzyka zgonu w subpopulacji pacjentów ze wskaźnikiem PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <300 mmHg w momencie przyjęcia do szpitala (Bartoletti 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.

W badaniu Keller 2020, w którym dla złożonego punktu końcowego tj. zgon lub wentylacja mechaniczna, przeprowadzono analizę z uwzględnieniem wartości CRP odnotowano istotne statystycznie różnice na korzyść GKS u pacjentów z CRP <10 mg/dl, natomiast w subpopulacji pacjentów z CRP ≥20 mg/dl odnotowane różnice przemawiały na niekorzyść 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, Shang 2020, Ma 2020 oraz Li 2020b wskazują, że u pacjentów hospitalizowanych z powodu COVID-19 występuje tendencja w kierunku wydłużenia czasu hospitalizacji u pacjentów leczonych z wykorzystaniem glikokortykosteroidów. Ponadto, w badaniach Li 2020b oraz Ma 2020 odnotowano dłuższy czas do uzyskania ujemnego wyniku w RT-PCR, a w badaniu Li 2020b dodatkowo dłuższy czas trwania gorączki.

Wyniki badania Narain 2020, w którym porównywano wiele różnych kombinacji dla interwencji, wskazują, że stosowanie GKS w skojarzeniu z tocilizumabem wiązało się z istotnymi statystycznie różnicami w zakresie śmiertelności wewnątrzszpitalnej w porównaniu do GKS stosowanych w skojarzeniu z anakinrą.

W Podsumowanie wyników **badania pierwotnych**

**Tabela 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 aneksie dokumentu zamieszczono krytyczne oceny badań pierwotnych stanowiących podstawę wnioskowania o efektywności klinicznej kortykosteroidów w COVID-19.

### 3.2. Podsumowanie wyników badań pierwotnych

Tabela 5. Badania eksperymentalne i obserwacyjne z grupą kontrolną – glikokortykosteroidy

L.p.	Akronim / autor, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Przeniesienie na OIOM	Konieczność wentylacji mechanicznej	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Progresja choroby
<b>DEX vs SoC</b>										
1.	RECOVERY (Horby 2020)	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		
2.	CoDEX (Tomazini 2020)	C	151	148			Czas bez wentylacji mech.: p<0,05			
<b>MTP vs SoC</b>										
3.	GLUCOCOVID (Corral 2020)	E	56	29						
					RR=0,55 (95%CI: 0,33; 0,91), NNT=7					
4.	MetCOVID (Jeronimo 2020)	C	194	199						
					HR=0,63 (0,41; 0,98)^					
5.	Edalatifard 2020	E	34	28	\$RR=0,14 (95% CI: 0,03; 0,56), NNT=3					
6.	Fadel 2020	E	132	81	OR=0,45 (95% CI: 0,22; 0,91)	OR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,88)	OR=0,47 (95% CI: 0,25; 0,92)			p <0,001
7.	Wang 2020	E	73	42	OR=3,62 (95% CI: 1,26; 10,4)					
8.	Wu 2020a	E	50	34	HR=0,38 (95% CI: 0,20; 0,72)					
9.	Ruiz-Irastorza 2020	E	61	181						
10.	Yang 2020	E	140	35	<65 r.ż.: \$OR=0,17 (95% CI: 0,05; 0,59)					<65 r.ż.: \$OR=0,08 (95% CI: 0,02; 0,37)
					≥65 r.ż.: \$OR=0,54 (95% CI: 0,16; 1,81)					
11.	Wei 2020	E	127	180	≥60 r.ż.: OR=3,99 (95%CI: 2,16; 7,38)					≥65 r.ż.: \$OR=0,33 (95% CI: 0,07; 1,62)
<b>Hydrokortyzon vs SoC</b>										
12.	CAPE COVID (Dequin 2020)	C	76	73						
13.	REMAP-CAP 2020	E	143 / 152	108						Progresja do intubacji/ ECMO lub zgon: OR=2,74 (95% CI: 1,18; 6,56)^ ^^
<b>Glikokortykosteroidy vs SoC (brak GKS)</b>										
14.	Wu 2020b	E	690	1 073	*HR=1,77 (1,08; 2,89), **HR=2,07 (1,08; 3,98)				*p<0,001	(progresja do stanu krytycznego) p<0,001
15.	Liu 2020	E	158 (124^^^)	488 (124^^^)	^^^	^^^			^^^	
16.	Bartoletti 2020	E	170	343	Populacja ogólna		Czas do wentylacji			

L.p.	Akronim / autor, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Przeniesienie na OIOM	Konieczność wentylacji mechanicznej	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Progresja choroby
					PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300 mmHg w czasie przyjęcia do szpitala: adjOR=0,20 (95% CI: 0,04; 0,90)					
17.	Fernandez-Cruz 2020	E	396	67	#HR=0,51 (95% CI: 0,27; 0,96)					
18.	Albani 2020	E	559	844		OR=0,48 (95% CI: 0,34; 0,66)				
19.	Bani-Sadr 2020	E	119	85	HR=0,47 (95% CI: 0,23; 0,97)					
20.	Feng 2020	E	75	331					p<0,001	##
21.	Shang 2020	E	*76, **77	*150, **62					p<0,05	
22.	Lu 2020	E	151	93						
23.	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)		
24.	Li 2020	E	341	207	#Wysokie dawki: HR=3,5 (95% CI: 1,8; 6,9) #Niskie dawki					
25.	Zhou 2020	E	57	134	\$OR=2,79 (95%CI: 1,44; 5,38)					
26.	Keller 2020	E	140	1 666	Ogółem CRP ≥20 mg/dL: OR=0,23 (95% CI: 0,08; 0,7) <sup>@</sup> CRP <10 mg/dL: OR=2,64 (95% CI: 1,39; 5,03) <sup>@</sup>		Ogółem z CRP ≥20 mg/dL: OR=0,23 (95% CI: 0,08; 0,7) <sup>@</sup> CRP <10 mg/dL: OR=2,64 (95% CI: 1,39; 5,03) <sup>@</sup>			
27.	Ma 2020	E	126	324					Stan ciężki Stan inny niż ciężki: p<0,001	
28.	Li 2020b	E	55	420					p<0,001	p=0,028
29.	Rodríguez-Bano 2020	E	117 / 78 \$\$	344						
30.	Narain 2020	E	724	1505	HR=0,70 (95 %CI: 0,56; 0,86)					
<b>MTP + TOC + SoC vs TOC + SoC (brak GKS) / MTP ± TOC vs brak GKS</b>										
31.	Sanz Herrero 2020	E	56	16	RR=0,20 (95% CI: 0,08; 0,47)				p=0,028	
32.	Ramiro 2020	E	86	86	HR=0,35 (95% CI: 0,19; 0,65), / HR=0,26 (95% CI: 0,13; 0,52) <sup>&amp;</sup>		HR=0,29 (95% CI: 0,14; 0,60) / HR=0,22 (95% CI: 0,10; 0,52) <sup>&amp;</sup>		Analiza jednoczynnikowa Analiza wieloczynnikowa: p=0,0196	

L.p.	Akronim / autor, rok	Poziom wiarygodności	Ramię badane, N	Ramię kontrolne, N	Zgon	Przeniesienie na OIOM	Konieczność wentylacji mechanicznej	Wypis ze szpitala	Długość hospitalizacji	Progresja choroby
<b>GKS + TOC vs TOC</b>										
33.	Rubio - Rivas 2020	E	156	30	HR=0,26 (95%CI: 0,13; 0,56)					
34.	Narain 2020	E	304	60						
<b>GKS + anakinra vs anakinra</b>										
35.	Narain 2020	E	37	468						
<b>GKS + TOC vs GKS + anakinra</b>										
36.	Narain 2020	E	304	468	HR=0,61 (95%CI: 0,39; 0,96)					

\* stan ciężki; \*\* stan krytyczny; \*\*\* Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako zgon lub trwała konieczność wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii wysokoprzepływowej; # zgon w trakcie hospitalizacji; ## progresja choroby jako konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon; \$ obliczenia własne Agencji; ^Analiza POST HOC (subpopulacja >60 lat); ^7-dniowy cyklu HDK; ^^HDK stosowany w przypadku wstrząsu; ^^^ analiza dla *propensity score matching* przeprowadzonej z uwagi na znaczące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów; \$\$ - Średnio-wysoka dawka GKS / GKS podane pulsacyjnie; @ – złożony punkt końcowy: zgon lub konieczność wentylacji mechanicznej; & - analiza jednoczynnikowa / analiza wieloczynnikowa

### 3.2.1. Analiza skuteczności w zakresie ryzyka zgonu

W Tabeli 6 podsumowano wyniki dla śmiertelności z informacją o poziomie wiarygodności dowodów naukowych. W Tabeli 7 zestawiono kluczowe informacje (w tym dawki GKS) na temat metodyki RCTs uwzględniających dane dla ryzyka zgonu.

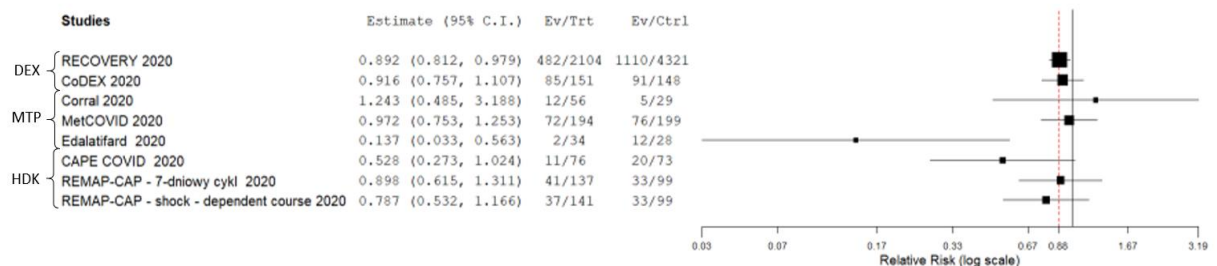
Tabela 6. Podsumowanie danych dotyczących śmiertelności – glikokortykosteroidy

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności	
<b>Deksametazon vs SoC</b>					
RECOVERY	<sup>1</sup> 482/2 104 (22,9%) <sup>2</sup> 95/324 (29,3%) <sup>3</sup> 298/1 279 (23,3%) <sup>4</sup> 89/501 (17,8%)	<sup>1</sup> 1110/4321 (25,7%) <sup>2</sup> 283/683 (41,4%) <sup>3</sup> 682/2604 (26,2%) <sup>4</sup> 145/1 034 (14%)	<sup>1</sup> RR=0,83 (0,75; 0,93); NNT=33 <sup>2</sup> RR=0,64 (0,51; 0,81), NNT=9 <sup>3</sup> RR=0,82 (0,72; 0,94), NNT=30	C	
			<sup>4</sup> RR=1,19 (0,91; 1,55)		
CoDEX (Tomazini 2020)	85/151 (56,3%)	91/148 (61,5%)	\$RR=0,92 (0,76; 1,11) analiza post-hoc***: OR=0,46 (0,26; 0,81)	C	
<b>Metylprednizolon vs SoC</b>					
MetCOVID (Jeronimo 2020)	72/194 (37,1%)	76/199 (38,2%)	\$RR=0,89 (0,81; 0,98), NNT=91 HR=0,634 (0,411; 0,978)****	C	
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	
Edalatifard 2020	2/34 (5,9%)	12/28 (42,9%)	\$RR=0,14 (0,03; 0,56), NNT=3	E	
Fadel 2020	18/132 (13,6%)	21/81 (26,3%)	OR=0,45 (0,22; 0,91)	E	
Wang 2020 <sup>a</sup>	24/73 (32,9%)	5/42 (11,9%)	OR=3,62 (1,26; 10,4)	E	
Wu 2020a	23/50 (46,0%)	21/34 (61,8%)	HR=0,38 (0,20; 0,72) \$OR=0,53 (0,12; 1,28)	E	
Ruiz-Iratorza 2020	4/61 (6,6%)	18/181 (9,9%)	aHR=0,35 (0,11; 1,06)	E	
Yang 2020	<65 r.ż.	6/90 (6,7%)	6/20 (30,0%)	\$OR=0,17 (0,05; 0,59)	E
	≥65 r.ż.	26/50 (52%)	10/15 (76,9%)	\$OR=0,54 (0,16; 1,81)	
Wei 2020	bd	bd	OR=3,99 (2,16; 7,38)	E	
<b>Hydrokortyzon vs SoC</b>					
CAPE COVID (Dequin 2020)	11/76 (14,7%)	20/73 (27,4%)	\$RR=0,53 (0,27; 1,02)	C	
REMAP-CAP 2020	7-dniowy cykl	41/137 (30)	33/99 (33)	\$RR=0,90 (0,62; 1,31)	E
	shock-dependent course	37/141 (26)	33/99 (33)	\$RR=0,79 (0,53; 1,17)	
<b>Glikokortykosteroidy vs SoC / brak GKS</b>					
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) \$OR=4,2 (2,23; 8,18)	E	
Liu 2020 <sup>AAAA</sup>	47/124 (37,9%)	47/124 (11,2)	\$OR=1,00 (0,60; 1,67)	E	
Bartoletti 2020	60/170 (35%)	106/343 (31%)	adjOR*=0,59 (0,20; 1,74)	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)	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) ^OR=1,15 (0,90; 1,45)	E	
Bani-Sadr 2020	31/172 (18%)	17/85 (20%)	HR=0,47 (0,23; 0,97) \$OR=0,88 (0,46; 1,70)	E	
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)	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	

Badanie	Ramię badane, n/N (%)	Ramię kontrolne, n/N (%)	Wynik, parametr względny (95% CI)	Poziom wiarygodności
			Niskie dawki GKS: ^HR=1,26 (0,61; 2,58) ^HR=1,07 (0,57; 2,01)	
Keller 2020	bd	bd	OR=1,13 (0,71; 1,80)	E
Ma 2020	3/62(4,8%)* 0/64 (0%) <sup>@</sup>	0/20 (0%)* 0/304 (0%) <sup>@</sup>	\$OR=2,41 (0,12; 48,70)* \$OR=4,72 (0,09; 240,12) <sup>@</sup>	E
Li 2020b	1/55(1,8%)	0/420 (0%)	\$OR=23,15 (0,93; 575,29)	E
Hu 2020	0/86 (0%)	bd	-	E
Rodriguez-Bano 2020	22/117 (18,8%) <sup>@@</sup> 8/78 (10,3%) <sup>@@@</sup>	41/344 (11,9%)	\$OR=1,71 (0,97; 3,02) <sup>@@</sup> \$OR=0,85 (0,38; 1,88)	E
Narain 2020	bd	bd	HR=0,70 (0,56; 0,86)	E
<b>MTP + TOC + SoC vs TOC + SoC (brak GKS) / MTP ± TOC vs brak GKS</b>				
Sanz Herrero 2020	11/56 (19,6%)	10/16 (62,5%)	RR=0,20 (0,08; 0,47) \$OR=0,15 (0,04; 0,49)	E
Ramiro 2020	14/86 (16,2%)	41/86 (47,7%)	HR=0,35 (0,19; 0,65), HR=0,26 (0,13; 0,52) & \$OR=0,21 (0,105; 0,435)	E
<b>GKS + TOC vs TOC (brak GKS)</b>				
Rubio - Rivas 2020	27/156 (48%)	12/30 (40%)	HR=0,26 (0,13; 0,56)	E
Narain 2020	bd	bd	HR=1,56 (0,64; 3,81)	E
<b>GKS + anakinra vs anakinra</b>				
Narain 2020	bd	bd	HR=0,54 (0,10; 2,88)	E
<b>GKS + TOC vs GKS + anakinra</b>				
Narain 2020	bd	bd	HR=0,61 (0,39; 0,96)	E

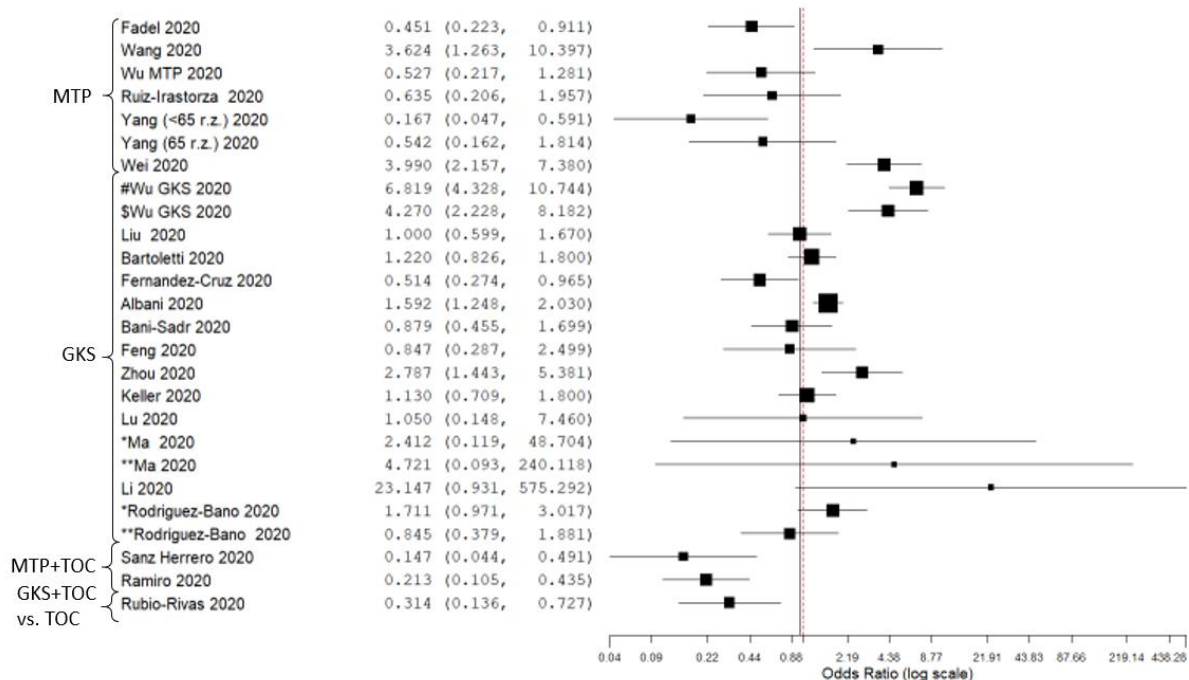
1 – Pacjenci ogółem; 2 – Pacjenci wymagający wentylacji (na początku badania); 3 – Pacjenci wymagający tlenoterapii; 4 – Pacjenci niewymagający wsparcia oddechowego; <sup>§</sup>Złożony punkt końcowy - przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgon # analiza ITT ## analiza *per protocol*; \*stan ciężki; 2 – stan inny niż ciężki; \*\* stan krytyczny; \*\*\* ryzyko zgonu lub wentylacji mechanicznej (5-6 stopień wg skali 6-stopniowej); \*\*\*\*Analiza POST HOC (subpopulacja >60 lat); analiza uwzględniająca czynniki zakłócające; ^^ wynik skorygowany; ^^^ wynik nieskorygowany; ^^^ analiza dla propensity score matching przeprowadzonej z uwagi na znaczące różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów; \$ obliczenia własne Agencji; & - analiza jednoczynnikowa / analiza wieloczynnikowa; @@ - IHDC (ang. *intermediate-high dose of corticosteroids*) - średnio-wysoka dawka GKS; @@@ - PDC (ang. *pulse dose of corticosteroids*) - GKS podane pulsacyjnie

Rysunek 1. Wyniki badań prospektywnych eksperymentalnych wyrażone ryzykiem względnym zgonu (RR)





**Rysunek 2. Wyniki badań obserwacyjnych prospektywnych (wyłącznie próba Fadel 2020) i retrospektywnych wyrażone ilorazem szans wystąpienia zgonu (OR)**



# – pacjenci w stanie ciężkim; \$ – pacjenci w stanie krytycznym; \*stan ciężki; \*\*stan inny niż ciężki (nonsevere); ^ Średnio-wysoka dawka GKS (ang. *intermediate-high dose of corticosteroids IHDC*); ^ GKS podane pulsacyjnie (ang. *pulse dose of corticosteroids, PDC*)

Tabela 7. Zestawienie wyników RCTs w zakresie śmiertelności, z uwzględnieniem kluczowych informacji dotyczących metodyki badań (w tym dawki GKS)

	RECOVERY (Horby 2020)	CoDEX (Tomazini 2020)	GLUCOCOVID (Corral 2020)	MetCOVID (Jeronimo 2020)	Edalatifard 2020	CAPE COVID (Dequin 2020)	REMAP CAP
<b>N</b>	6 425	299	85	393	62	149	379
<b>Populacja</b>	podejrzanie lub potwierdzony SARS-CoV-2 <u>IWM: 15,7%</u>	podejrzanie lub potwierdzony SARS-CoV-2 <b>umiarkowany lub ciężki ARDS</b> <u>IWM: 100%</u>	podejrzanie lub potwierdzony SARS-CoV-2 <b>umiarkowana lub ciężka postać choroby</b> <u>IWM – kryterium wykluczenia</u>	podejrzanie COVID-19 <u>IWM: 33,8%</u>	potwierdzony SARS-CoV-2 <b>stan ciężki</b> <u>IWM: -</u>	podejrzanie lub potwierdzony SARS-CoV-2 <b>stan krytyczny, ostra niewydolność oddechowa</b> <u>IWM: 81,2%</u>	podejrzanie lub potwierdzony SARS-CoV-2 <b>stan ciężki</b> <u>IWM: 56,2%</u>
<b>Interwencja</b>	DEX	DEX	MTP	MTP	MTP	HDK	HDK
<b>Dawka</b>	<b>6 mg/d</b>	<b>20 mg/d</b> (5 dni), następnie <b>10 mg/d</b> (5 dni)	<b>40mg co 12h</b> (3 dni), następnie <b>20 mg co 12h</b> (3 dni)	<b>0,5 mg/kg 2x1</b>	<b>250 mg</b>	cykl 8 dniowy: <b>200 mg/d</b> x 4 dni, <b>100 mg/d</b> x 2 dni <b>50 mg/d</b> x 2 dni lub cykl 14-dniowy: <b>200 mg/d</b> x 7 dni, <b>100 mg/d</b> x 4 dni <b>50 mg/d</b> x 3 dni	<b>50 mg co 6h</b>
<b>Czas leczenia</b>	10 dni (mediana 7 dni)	10 dni	6 dni	5 dni	3 dni	8 lub 14 dni (w zależności od stanu pacjenta)	7 dni / max do 28. dnia**
<b>Droga podania</b>	p.o. lub i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.	i.v.
<b>Klasyfikacja dawki*</b>	niska	wysoka	bd	bd	-	niska	niska
<b>Kontrola</b>	SoC	SoC	SoC	PLB	SoC	PLB	SoC
<b>Wyniki: śmiertelność</b>	<b>RR=0,83 (0,74; 0,92), NNT=33<sup>#</sup></b>	HR=0,97 (0,72; 1,31) / HR=0,86 (0,64; 1,15)**	RR=1,24 (0,49; 3,19) RR=1,07 (0,40; 2,87) <sup>^</sup>	p=0,63	<b>HR=0,63 (0,41; 0,98)<sup>^^</sup></b>	<b>RR=0,14 (0,03; 0,56), NNT=3<sup>#</sup></b>	RR=0,92 (0,76; 1,11) <sup>#</sup> OR=1,03 (0,53; 1,95) / OR=1,10 (0,58; 2,11) <sup>^^^</sup>

\*Zgodnie z PS WHO REACT 2020; p.o. – doustnie, iv. – dożylnie; \*\*W przypadku wstrząsu; IWM – inwazyjna wentylacja mechaniczna; \*\*adjusted (pod względem wieku oraz wyjściowego PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub>) / unadjusted; # obliczenia własne Agencji; ^ analiza ITT / per protocol; ^^Analiza POST HOC (śmiertelność w podgrupie >60 lat); ^^^7-dniowy cykl HDK / HDK stosowany w przypadku wstrząsu; DEX – deksametazon; MTP – metyloprednizolon; HDK - hydrokortyzon

### 3.3. Wyniki badań wtórnych

W Tabeli 9 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). Jedyne 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 8.

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 z metaanalizą 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.

Przeгляд systematyczny z metaanalizą WHO REACT 2020 jako jedyny uwzględniał wyłącznie badania pierwotne z randomizacją, pozostałe przeglądy obejmowały również badania niższej jakości, m.in. badania obserwacyjne. Autorzy metaanalizy WHO REACT 2020 wskazują, że **stosowanie GKS w populacji krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 było związane z niższą 28-dniową śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do opieki standardowej lub placebo**.

Autorzy badania Sarkar 2020 wskazują, iż pomimo potencjalnie obiecujących korzyści, terapia GKS wydaje się nie zmniejszać ryzyka śmiertelności, czasu hospitalizacji jak również czasu usuwania wirusa z organizmu. Podkreślają jednocześnie wysoką heterogeniczność włączonych badań pierwotnych, wskazując tym samym na **konieczność prowadzenia dalszych badań z randomizacją, które umożliwiłyby sformułowanie jednoznacznych wniosków**.

Autorzy badania Hasan 2020 wnioskują, że terapia małymi dawkami GKS lub GKS podawanymi pulsacyjnie może przynosić korzyści w leczeniu ciężko chorych pacjentów z COVID-19. Podkreślają równocześnie, że większość włączonych do przeglądu badań nie zawierała informacji na temat schematu dawkowania GKS.

Autorzy badania Pei 2020, na podstawie wyników przeprowadzonej metaanalizy, do której włączono 5 badań obserwacyjnych retrospektywnych, wskazują natomiast, że **stosowanie GKS było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu u pacjentów z COVID-19.**

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Tlayjeh 2020 wskazują, że stosowanie glikokortykosteroidów nie wiąże się ze zmniejszeniem śmiertelności krótkoterminowej oraz wentylacji mechanicznej, natomiast może wydłużyć czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR (*viral clearance*) u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o różnym nasileniu choroby. Równocześnie zwraca się uwagę na wysoką heterogeniczność włączonych badań, na podstawie których zostały sformułowane wnioski.

Tabela 8. Zestawienie badań włączonych do przeglądu AOTMiT oraz badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	AOTMiT	Gangopadhyay 2020	Lu 2020	Ye 2020	Singh 2020	WHO REACT 2020	Hasan 2020	Sarkar 2020	Pei 2020	Tlayjeh 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	∧	-	+	-	-	-	-	-	-	-
REMAP-CAP	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
CoDEX	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
CAPE COVID	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
COVID STEROID	-*	-	-	-	-	+	-	-	-	-
DEXA-COVID 19	-*	-	-	-	-	+	-	-	-	-
Steroids-SARI	-*	-	-	-	-	+	-	-	-	-



Badanie	AOTMiT	Gangopadhyay 2020	Lu 2020	Ye 2020	Singh 2020	WHO REACT 2020	Hasan 2020	Sarkar 2020	Pei 2020	Tlayjeh 2020
Chroboczek 2020 <sup>76</sup>	- ^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Crotty 2020 <sup>77</sup>	- ^^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Giacobbe 2020 <sup>78</sup>	- ^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Li T 2020 <sup>79</sup>	- ^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Narain 2020	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Petrak 2020 <sup>80</sup>	- #	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Qi L 2020 <sup>81</sup>	- ^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Shi D 2020 <sup>82</sup>	- ^^	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Wang K 2020 <sup>83</sup>	- ^	-	-	-	-	-	-	-	-	+

„+” badanie włączone do przeglądu; „-” badanie niewłączone do przeglądu; ^ - zbyt mała wielkość próby; ^^ brak analizy punktów końcowych dla skuteczności lub profilu bezpieczeństwa GKS; ^^ publikacja pełnotekstowa w języku hiszpańskim; \*brak publikacji pełnotekstowej; \*\*Uwzględniono wyniki dla mniejszej próby z badania RECOVERY niż w publikacji Horby 2020; \*\*\*brak grupy kontrolnej; # nieprawidłowa interwencja – badanie zaprojektowano dla tocilizumabu

Tabela 9. Charakterystyka włączonych badań wtórnych

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
<p><b>Gangopadhyay 2020</b> doniesienie kategorii PRE-PRINT</p>	<p>Metaanaliza – zastosowanie kortykosteroidów w leczeniu krytycznie chorych pacjentów z COVID-19.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• oddzielne wyniki dla pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami;</li> <li>• badanie dotyczące zakażeń koronawirusem;</li> <li>• zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) musiał wystąpić na skutek zakażenia koronawirusem;</li> <li>• wszyscy pacjenci w ramieniu aktywnej terapii musieli być leczeni sterydami.</li> </ul> <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. Ocena ryzyka błędu systematycznego przeprowadzono za pomocą „<i>funnel plots</i>”.</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"> <li>– Wu 2020 (N=201, GKS - 84, no-GKS - 117),</li> <li>– Zhou 2020 (N=191, GKS - 59, no-GKS - 132),</li> <li>– Guan 2020 (N=1099, GKS - 37, no-GKS - 1062),</li> <li>– Wang 2020 (N=46, GKS no-GKS - 46),</li> <li>– Lu 2020 (N=244, GKS - 87, no-GKS - 157).</li> </ul>	<p><b>Umiarkowana jakość</b></p>	<p>Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla śmiertelności wśród pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RR=1,26 (95CI: 0,95-1,66) p=0,095; I<sup>2</sup> = 74,46);</li> </ul> <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"> <li>• RR=0,91 (95%CI: 0,63-1,325) p=0,636; I<sup>2</sup>=63,38);</li> </ul>	<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><b>Lu 2020</b></p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p><b>P:</b> pacjenci ze zdiagnozowanym COVID-19, SARS lub MERS</p> <p><b>I:</b> kortykosteroidy, kortykosteroidy + terapia systemowa</p> <p><b>C:</b> placebo, terapia systemowa</p> <p><b>O:</b> śmiertelność (pierwszorzędowy punkt końcowy), czas trwania zapalenia płuc, czas trwania hospitalizacji, czas trwania gorączki,</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. Spośród nich 5 badań (badania kohortowe)</p>	<p><b>Wysoka jakość</b></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; I<sup>2</sup>=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 kortykosteroidami niż w grupie nieotrzymującej takiej terapii (WMD=-3,2 dni; 95% CI: -3,6; -2,9).</p>	<p>Terapia kortykosteroidami może zwiększać ryzyko zgonu u pacjentów zakażonych koronawirusem, którzy mają łagodne objawy choroby. Nie stwierdzono związku między terapią kortykosteroidami a śmiertelnością w grupie pacjentów z ciężkimi objawami choroby. W</p>



Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
	<p>inne zdarzenia niepożądane, takie jak: infekcje (bakteryjne lub grzybicze), kaliopenia, martwica kości udowej (ang. osteonecrosis of femoral head, ONFH).</p> <p><b>S:</b> 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>dotyczyło pacjentów z COVID-19:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zhou 2020 (dorośli, wszystkie stopnie ciężkości choroby, N=191, interwencja: kortykosteroidy),</li> <li>- Wu 2020 (dorośli, ciężka postać choroby, N=201, interwencja: metylprednizolon),</li> <li>- Yin 2020 (dorośli, ciężka postać choroby, N=46, interwencja: metylprednizolon),</li> <li>- Shang 2020 (dorośli, umiarkowana lub ciężka postać choroby, N=416, interwencja: metylprednizolon),</li> <li>- Ni 2020 (dorośli, umiarkowana lub ciężka postać choroby, N=72, interwencja: metylprednizolon).</li> </ul>		<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><b><u>Ocena i ograniczenia włączonych badań wg autorów przeglądu:</u></b></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>kontekście badań klinicznych, akceptowalna może być krótkotrwała systemowa terapia kortykosteroidami.</p>
Ye 2020	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą</p> <p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Do oceny włączonych badań wykorzystano: <i>Cochrane risk-of-bias tool</i> dla badań RCT, Skala NOS dla badań obserwacyjnych.</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"> <li>• w badaniu Wu 2020 – istotna statystycznie redukcja śmiertelności (HR=0,41, 95% CI: 0,20; 0,83, MD 29,2%) – niska jakość dowodów.</li> </ul> <p>Populacja z ciężką postacią COVID-19 (ale nie krytyczną) - u pacjentów stosujących kortykosteroidy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metaanaliza badań Li 2020 i Lu 2020 (n=331) – możliwy wzrost śmiertelności, ale</li> </ul>	<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 przebiegiem COVID-19 (bardzo niska jakość dowodów).</p>

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
	<p>ROBIS risk of bias tool dla przeglądów systematycznych.</p> <p>Jakość dowodów oceniono za pomocą narzędzia GRADE.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– badanie Wu 2020 dla populacji COVID-19 z ARDS (n=84)</li> <li>– badania Li 2020, Lu 2020, Wang 2020, Xu 2020 i Yan 2020 dla populacji COVID-19 bez ARDS (N=679).</li> </ul>		<p>brak istotności statystycznej różnic (HR=2,30 (95% CI: 1,00; 5,29);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie Wang 2020 raportuje wzrost ryzyka w zakresie złożonego punktu końcowego: zgon lub przyjęcie na OIOM</li> <li>• badanie Xu 2020 i Yan 2020 sugerują możliwe wydłużenie czasu wydalania wirusa.</li> </ul> <p>Bardzo niska jakość dowodów.</p>	
<b>Singh 2020</b>	<p>Przegląd systematyczny w zakresie roli kortykosteroidów w COVID-19.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <p>Brak dostępu do załącznika, w którym zamieszczono opis.</p> <p>Brak informacji o narzędziach wykorzystanych do oceny włączonych badań.</p>	<p><u>W niniejszym opracowaniu przeanalizowano i opisano wyłącznie wyniki dotyczące COVID-19.</u></p> <p>6 badań oceniających efekt terapeutyczny kortykosteroidów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1 badanie RCT (RECOVERY Trial)4;</li> <li>– 1 badanie quasi-prospektywne (Fadel 2020);</li> <li>– badania retrospektywne (Wu 2020, Lu 2020, Wang 2020, Choroboczek 2020).</li> </ul>	<b>Niska jakość / krytycznie niska jakość*</b>	<p><i>Badanie RECOVERY - wyniki opisano w rozdziale 4.1.1. dokumentu.</i></p> <p>Z 5 badań obserwacyjnych (4 retrospektywnych i 1 quasi-prospektywnego) 3 wykazały korzyści ze stosowania kortykosteroidów a 2 nie wykazały korzyści.</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
<b>WHO REACT 2020</b>	<p>Metaanaliza (poprzedzona przeglądem systematycznym 3 baz badań klinicznych: <i>ClinicalTrials.gov, the Chinese Clinical Trial Registry, oraz the EU Clinical Trials Register</i>) – porównanie skuteczności kortykosteroidów w leczeniu krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 (Ni=678) w porównaniu do opieki standardowej lub placebo (Nk=1025)</p> <p>Populacja łącznie: N=1 703 pacjentów</p> <p>Badania przeprowadzone w 12 krajach w okresie od 26.02 do 9.06.2020</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania z randomizacją, zaślepione i nie zaślepione</li> <li>• Pacjenci: z potwierdzonym lub podejrzeniem COVID-19, hospitalizowani, w stanie krytycznym</li> <li>• Interwencja: GKS (deksametazon, hydrokortyzon, metyloprednizolon) w dawce terapeutycznej, podanie dożylnie (i.v.) lub doustne (p.o.)</li> <li>• Komparator: opieka standardowa lub placebo</li> <li>• Punkt końcowy (śmiertelność)</li> </ul>	<p>7 badań z randomizacją, które spełniały kryteria włączenia i zostały uwzględnione w metaanalizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- REMAP-CAP (NCT02735707) – hydrokortyzon 200 mg/d przez 7 dni</li> <li>- CoDEX (NCT04327401), N=350; deksametazon 20 mg/d przez 5 dni, następnie 10 mg przez kolejnych 5 dni</li> <li>- CAPE COVID (NCT02517489), N=290; hydrokortyzon 200 mg/d lub inny schemat</li> <li>- DEXA-COVID19 (NCT04325061), N=200; deksametazon 20 mg/d przez 5 dni, następnie 10 mg przez kolejne 5 dni)</li> <li>- RECOVERY – deksametazon 6 mg/d p.o. lub i.v.</li> <li>- COVID STEROID (NCT04348305), N=1000; hydrokortyzon 200 mg/d i.v. przez 7 dni</li> </ul>	<p><b>Umiarkowana jakość</b></p>	<p>Wyniki dla 28-dniowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny (GKS vs SOC/ placebo):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odnotowano 222 zgony w grupie GKS i 425 zgonów w grupie otrzymującej SOC (OR=0,66 [95%CI: 0,53; 0,82], p&lt;0,001 (<i>fixed-effect meta-analysis</i>);</li> <li>• Z uwagi na heterogeniczność (I<sup>2</sup> = 15,6%; p=0,31) przeprowadzono metaanalizę w modelu losowym (<i>random-effects meta-analysis</i>) - niższa precyzja oszacowania, większa niepewność wyniku, wynik nieistotny statystycznie: OR =0,70 (95% CI: 0,48; 1,01; p=0,053);</li> <li>• DEX vs kontrola (3 badania, 1282 pacjentów i 527 zgonów) - model stały metaanalizy: OR=0,64 (95% CI: 0,50; 0,82; p&lt;0,001),</li> <li>• Hydrokortyzon vs kontrola (3 badania, 374 pacjentów i 94 zgony) - model stały metaanalizy: OR=0,69 (95% CI: 0,43; 1,12; p=0,13), brak znamienych statystycznie różnic;</li> <li>• Metyloprednizolon vs kontrola (1 badanie, 47 pacjentów i 26 zgonów) - model stały metaanalizy: OR=0,91 (95% CI: 0,29; 2,87; p=0,87), brak znamienych statystycznie różnic</li> </ul> <p>Dla śmiertelności przeprowadzono analizę w podgrupach, m.in. w zależności od płci, wieku oraz czasu trwania objawów. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami.</p>	<p>Stosowanie GKS w populacji krytycznie chorych pacjentów z COVID-19 było związane z niższą 28-dniową śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do opieki standardowej lub placebo.</p>

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
<b>Hasan 2020</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący śmiertelności pacjentów z COVID-19 z zespołem ostrej niewydolności oddechowej stosujących kortykosteroidy. <u>Kryteria włączenia:</u> recenzowane badania lub raporty o dowolnym typie (RCT, badania prospektywne, retrospektywne, kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, serie przypadków, przeglądy narracyjne, publiczne raporty dla poszczególnych krajów), które posiadały oryginalne dane dotyczące 1. odsetka pacjentów z COVID-19, u których wystąpił ARDS i zmarli LUB 2. odsetka pacjentów z ARDS i COVID-19 bez ARDS, którzy otrzymywali GKS ogólnoustrojowe i zmarli.	Do analizy jakościowej włączono finalnie 37 artykułów. Spośród nich, 26 (25 oryginalnych badań i 1 <i>narrative review</i> ) dotyczyło ogólnej śmiertelności u pacjentów z COVID-19 i ARDS (ze stosowaniem GKS i bez), zostały one włączone do dalszej analizy ilościowej.  Pobrano także 2 raporty krajowe (Francja, Hiszpania), które także włączono do analizy ilościowej.  Łącznie oceniono wyniki 10815 pacjentów z COVID-19 z ARDS pod kątem ilościowej syntezy dot. śmiertelności związanej z ARDS i 2489 pacjentów z COVID-19 (z lub bez ARDS) pod kątem jakościowej syntezy dot. śmiertelności z powodu stosowania GKS.	<b>Krytycznie niska jakość</b>	Ogólna łączna śmiertelność wśród 10815 przypadków ARDS u pacjentów z COVID-19 wyniosła 39% (95%CI: 23-56%). Ogólna śmiertelność w Chinach wyniosła 69% (95% CI: 67-72%). W Europie najwyższą śmiertelność wśród chorych na COVID-19 z ARDS odnotowano w Polsce (73%; 95% CI: 58-86%), podczas gdy Niemcy miały najniższą śmiertelność (13%; 95% CI: 2-29%). Mediana współczynnika umieralności (ang. <i>crude mortality rate</i> ) pacjentów z COVID-19, którzy stosowali GKS wyniosła 28,0% (dolny kwartyl: 13,9%; górny kwartyl: 53,6%).	Ogólna łączna śmiertelność z powodu ARDS związanego z COVID-19 (39%) była porównywalna ze współczynnikiem śmiertelności wewnątrzszpitalnej w przypadku ARDS niezwiązanego z COVID-19 m.in. u pacjentów przyjętych na OIOM i poddanych wentylacji mechanicznej (inne przeglądy systematyczne – 45%; badanie LUNG SAFE – 40%).  Większość włączonych do przeglądu badań nie zawierała informacji na temat schematu dawkowania GKS, jednak wydaje się, że terapia małymi dawkami GKS lub GKS podawanymi pulsacyjnie może przynieść korzyści w leczeniu ciężko chorych pacjentów z COVID-19.
<b>Sarkar 2020</b>	Przegląd systematyczny z metaanalizą dotyczący oceny wpływu terapii GKS u pacjentów z COVID-19.  Do przeglądu włączano badania RCT, kontrolowane próby kliniczne, badanie obserwacyjne prospektywne i retrospektywne, badania kliniczno-kontrolne; uwzględniono także badania przekrojowe i serie przypadków z grupą kontrolną. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, publikacje bez istotnych dla przeglądu wyników oraz doniesienia bez dostępnych wersji pełnotekstowych.	Do przeglądu włączono 15 badań spełniających kryteria włączenia – 2 RTC oraz 13 badań kohortowych:  - śmiertelność oceniono w przypadku 12 badań (2 RCT, 10 badań kohortowych), ogółem 15754 pacjentów;  - długość pobytu w szpitalu oceniono w 6 badaniach, łącznie 2732 pacjentów;  - czas usuwania wirusa ( <i>viral shedding</i> ) oceniono w 2 badaniach kohortowych, łącznie 151 osób	<b>Niska jakość</b>	U pacjentów z COVID-19 stosowanie ogólnoustrojowych GKS wiązało się ze zwiększeniem śmiertelności (OR = 1,94, 95% CI: 1,11; 3,4, I2 = 96%) czasu pobytu w szpitalu (WMD = 1,18 dni, 95% CI: -1,28; 3,64, I2 = 93%), a także czasu usuwania wirusa z organizmu (MD=1,42 dni, 95% CI: -0,52; 3,37, I2 = 0%)	Pomimo potencjalnie obiecujących korzyści, terapia GKS wydaje się nie zmniejszać ryzyka śmiertelności, czasu hospitalizacji jak również czasu usuwania wirusa z organizmu. Autorzy badania podkreślają jednocześnie wysoką heterogeniczność włączonych badań pierwotnych, wskazując tym samym na konieczność prowadzenia dalszych badań z randomizacją, które umożliwiłyby sformułowanie jednoznacznych wniosków.

Badanie	Metodyka	Liczba/metodyka włączonych badań pierwotnych	Ocena jakości wg AMSTAR II	Wyniki	Wnioski
Pei 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą – ocena efektywności klinicznej leków przeciwwirusowych, glikokortykosteroidów, antybiotyków oraz stosowanych dożylnie immunoglobulin w odniesieniu do ryzyka zgonu u pacjentów z COVID-19.  Pierwszorzędowy punkt końcowy: śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny  Do przeglądu włączano: RCTs, badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania przekrojowe	Kryteria włączenia spełniło 6 badań pierwotnych (1 RCT i 5 badań obserwacyjnych retrospektywnych); łączna populacja: N=1142 pacjentów  W metaanalizie uwzględniono wyniki 5 badań retrospektywnych odnoszących się do GKS. Jakość ww. badań oceniono przy użyciu skali NOS (ang. <i>Newcastle Ottawa quality assessment scale</i> ) jako umiarkowaną do wysokiej.	Niska jakość	Śmiertelność w grupie GKS była wyższa w porównaniu z grupą kontrolną (OR=2,43; 95% CI: 1,44; 4,10, p=0,001).  W badaniu RCT nie odnotowano związku pomiędzy stosowaniem GKS a śmiertelnością.	Stosowanie GKS było związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu.
Tlayeh 2020	Przegląd systematyczny z metaanalizą, dotyczący wpływu GKS na wyniki kliniczne pacjentów z COVID-19.  <u>Kryteria włączenia:</u> randomizowana badania kliniczne, badania kohortowe, kliniczno-kontrolne przedstawiające wyniki dla zależności między stosowaniem GKS u pacjentów z COVID-19 a śmiertelnością wewnątrzszpitalną, przyjęciem pacjenta na OIT, wentylacją mechaniczną lub złożonym z powyższych punktem końcowym.  Przegląd baz danych obejmował okres od 2019 r. do 20 lipca 2020 r.	Do przeglądu, po wykluczeniu 4 badań z powodu dużego ryzyka błędu włączono 1 badanie RCT oraz 19 badań obserwacyjnych (łącznie 16 977 pacjentów). 18 badań obejmowało skuteczność terapii GKS, 1 badanie dotyczyło wtórnych zakażeń krwi.  - wpływ GKS na śmiertelność - 10 badań, w tym 1 RCT i 9 obserwacyjnych;  -wpływ GKS na zgon, przyjęcie na OIT lub konieczność wentylacji mechanicznej - 10 badań obserwacyjnych;  -wpływ GKS na konieczność wentylacji mechanicznej - 3 badania obserwacyjne;  - wpływ GKS na uzyskanie ujemnego wyniku RT-PCR – 6 badań obserwacyjnych	Niska jakość	Śmiertelność krótkoterminowa - skumulowany dopasowany RR=0,92 (95%CI: 0,69; 1,22, I2=81,94%). Brak wpływu terapii GKS na śmiertelność obserwowano we wszystkich etapach ciężkości choroby.  Złożony punkt końcowy, tj. zgon, przyjęcie na OIOM i konieczność wentylacji mechanicznej – skumulowany dopasowany RR=0,41 (95%CI: 0,23; 0,73, I2=78,69%).  Konieczność wentylacji mechanicznej - skumulowany dopasowany RR=0.74 (95% CI: 0.50; 1.09, I2=74,15%)  Czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCT ( <i>viral clearance</i> ) - skumulowany dopasowany RR=1,47 (95% CI: 1,11; 1,93, I2 = 43,38%).	Stosowanie GKS nie wpływa na redukcję śmiertelności oraz zmniejszenie odsetka pacjentów wentylowanych mechanicznie, natomiast może wydłużać czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 o różnym nasileniu choroby.

\*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; I<sup>2</sup> – 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

### 3.4. Zalecenia WHO

Dokument WHO stanowi zbiór zaleceń w zakresie stosowania glikokortykosteroidów w leczeniu pacjentów z COVID-19. WHO nawiązało współpracę z badaczami z siedmiu badań dla GKS w celu przeprowadzenia metaanalizy wyników RCT dla GKS w COVID-19.

**Wyniki:** do metaanalizy włączono 8 badań RCT (7184 pacjentów) uwzględniających pacjentów przyjmujących GKS ogólnoustrojowo. W dyskusjach panelowych uwzględniono również wyniki dwóch innych metaanaliz, które zostały już opublikowane - dane dotyczące bezpieczeństwa ogólnoustrojowych kortykosteroidów.

Dowody sugerują, że ogólnoustrojowe kortykosteroidy prawdopodobnie zmniejszają 28-dniową śmiertelność u pacjentów z krytycznym COVID-19 (dowody o umiarkowanej jakości; siedem badań, 1703 pacjentów; RR=0,80, 95% CI 0,70–0,91 (efekt bezwzględny - 87 mniej zgonów na 1000 pacjentów, 95% CI 124 mniej do 41 mniej)), a także u osób z ciężką postacią COVID-19 (dowody o umiarkowanej jakości; jedno badanie, 3883 pacjentów; RR=0,80, 95% CI 0,70–0,92 (efekt bezwzględny - 67 zgonów mniej na 1000 pacjentów, 95% CI 100 mniej do 27 mniej))

Stosowanie ogólnoustrojowych GKS może zwiększać ryzyko zgonu, gdy są podawane pacjentom z COVID-19 o mniejszym nasileniu (dowody o niskiej jakości; jedno badanie, 1535 pacjentów; RR=1,22, 95% CI 0,93–1,61 (bezwzględny efekt - 39 więcej zgonów na 1000 pacjentów, 95% CI 12 mniej do 107 więcej)).

#### Zalecenia Panelu:

- 1. Silna rekomendacja** dot. **ogólnoustrojowego** (tj. dożylnego lub doustnego) **leczenia kortykosteroidami** (np. 6 mg deksametazonu doustnie lub dożylnie na dobę lub 50 mg hydrokortyzonu dożylnie co 8 godzin) przez 7 do 10 dni **u pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim i krytycznym** (*strong recommendation, based on moderate certainty evidence*)
- 2. Warunkowa rekomendacja** dot. **niestosowania GKS u pacjentów z mniej ciężkim** (nonsevere) COVID-19 (*conditional recommendation, based on low certainty evidence*).

#### 4. WNIOSKI

W wyniku przeprowadzonego przeglądu doniesień naukowych zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne (RECOVERY), 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 złożonego punktu końcowego – tj. zgon, konieczność wentylacji inwazyjnej lub przeniesienia na Oddział Intensywnej Terapii – jak również czasu do poprawy stanu zdrowia.

Wyniki zidentyfikowanych badań eksperymentalnych (CAPE COVID, REMAP-CAP) nie potwierdzają korzyści zdrowotnych związanych ze stosowaniem hydrokortyzonu u pacjentów z COVID-19.

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 kilku 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 podgrupami 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 10. Opis metodyki i wyników badania RECOVERY (Horby 2020) – deksametazon

Badanie RECOVERY (Randomised Evaluation of COVID-19 thERapY), NCT04381936				
Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report				
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
Badanie RCT, otwarte, wielośrodkowe, 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 przeciwwskazań 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*)	Nk=4 321 Terapia standardowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Modyfikacje protokołu w trakcie trwania badania;</li> <li>– Randomizacja bez stratyfikacji;</li> <li>– 12% pacjentów w grupie DEX i 10% pacjentów w grupie kontrolnej o negatywnym wyniku testu na SARS-CoV-2;</li> <li>– Brak informacji o utracie pacjentów z badania;</li> <li>– W ramieniu terapii standardowej 8% pacjentów otrzymywało deksametazon w ramach opieki klinicznej.</li> <li>– W publikacji znajdują się wstępne wyniki badań (preliminary reports)</li> </ul>
		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%)		
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) <sup>^^</sup>	Parametr bezwzględny NNT (95% CI)
28-dniowa śmiertelność, n/N (%)	Ogółem	Mediana dla DEX: 6 dni	482/2104 (22,9)	1110/4321 (25,7)	<b>0,83 (0,75; 0,93)</b>	<b>33 (19,1; 112,1)<sup>^</sup></b>
	Pacjenci wymagający wentylacji (na początku badania)		95/324 (29,3)	283/683 (41,4)	<b>0,64 (0,51; 0,81)</b>	<b>8<sup>^^</sup> 9 (5,6; 18,1)<sup>^</sup></b>
	Pacjenci wymagający tlenoterapii		298/1 279 (23,3)	682/2604 (26,2)	<b>0,82 (0,72; 0,94)</b>	<b>25<sup>^^</sup> 30 (16,2; 175,6)<sup>^</sup></b>
	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)	<b>1,10 (1,03; 1,17)</b>	<b>29 (16,5; 94,6)<sup>^</sup></b>
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)	<b>0,77 (0,62; 0,95)</b>	<b>52 (30,8; 166,9)<sup>^</sup></b>
Zgon, n/N (%)			387/1 780 (21,7)	827/3 638 (22,7)	0,92 (0,84; 1,03)	-
<b>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.</b>						

\*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

<sup>^</sup>obliczenia własne Agencji; <sup>^^</sup> wartość z publikacji

Tabela 11. Opis metodyki i wyników badania Corral 2020 – metyloprednizolon

Corral 2020									
GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia									
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia					
Wieloośrodkowe, częściowo randomizowane, otwarte badanie kliniczne  Okres badania: kwiecień-maj 2020 (brak szczegółowych danych)	N=85 Pacjenci z potwierdzoną laboratoryjnie infekcją SARS-CoV-2 <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 (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 300 lub SAFI (SAO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ) < 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. <u>Kryteria wyłączenia:</u> intubacja lub wentylacja mechaniczna; hospitalizacja w OIOM; uprzednie leczenie kortykosterydami lub lekami immunosupresyjnymi; przewlekła choroba nerek z dializoterapią; ciąża.	Ni=56 (z czego: ramię nierandomizowane <sup>#</sup> - 22; ramię randomizowane -34) Metyloprednizolon 40mg i.v. co 12h / 3 dni, następnie 20 mg co 12h /3 dni + SoC	Nk=29  SoC	– Częściowa randomizacja badania (część pacjentów do ramienia interwencji została zrandomizowana, pozostali zostali przypisani na podstawie preferencji lekarza); – Istotne różnice pomiędzy grupami w charakterystyce pacjentów: SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (p<0,001) oraz CRP (p=0,016); – Mała liczebność badanej grupy; – Wyniki w publikacji stanowią jedynie analizę śródtętnową; – 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 OIOM lub NIV zaszło w ciągu pierwszych 24 h od włączenia do badania; – Publikacja typu pre-print					
	SoC: paracetamol, tlenoterapię, heparynę drobnocząsteczkową, antybiotykoterapię, azytromycynę, hydrochlorochinę, lopinawir, ritonawir	67 (11)	72 (13)						
	Wiek w latach , średnia (SD) <sup>###</sup>	327 (93)	218 (86)						
	SaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , średnia (SD) <sup>###</sup>	14,3 (8,3)	18,8 (8,0)						
	CRP, średnia (SD) <sup>###</sup>								
Wyniki									
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI)		Parametr bezwzględny NNT (95% CI)		
Złożony punkt końcowy – przyjęcie na OIOM, konieczność wentylacji inwazyjnej lub zgon**	analiza ITT	bd	19/56 (34%)	14/29 (48%)	<b>0,55 (0,33; 0,91)</b>		<b>7*</b>		
	analiza <i>per-protocol</i>		12/49 (24%)	14/29 (48%)	<b>0,37 (0,19; 0,74)</b>		<b>5 (2,2; 50,6)*</b>		
Zgon	12/56 (21%) <sup>#</sup> 9/49 (18%) <sup>###</sup>		5/29 (17%)	1,24 (0,49; 3,19) <sup>**</sup> 1,07 (0,40; 2,87) <sup>###</sup>		-			
Przyjęcie na OIOM	8/56 (14%) <sup>#</sup> 4/49 (8%) <sup>###</sup>		8/29 (28%)	0,52(0,22; 1,24) <sup>**</sup>		<b>0,29 (0,1; 0,90)<sup>###</sup></b>		-	<b>5*</b>
Konieczność wentylacji inwazyjnej	6/56 (11%) <sup>#</sup> 3/49 (6%) <sup>###</sup>		3/29 (10%)	1,04 (0,28; 3,84) <sup>**</sup> 0,79 (0,19; 3,28) <sup>###</sup>		-			
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).									
<b>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.</b>									

\*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 12. Opis metodyki i wyników badania Metcovid (Jeronimo 2020) – metyloprednizolon

Jeronimo 2020							
Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial							
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
Równoległe, jednośrodkowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne fazy IIb Randomizacja 1:1 Okres włączenia do badania: 18.04-16.06 Kraj: Brazylia	N=416 zrandomizowanych, z czego wyniki 393 poddano analizie (mITT) Hospitalizowani pacjenci z podejrzeniem COVID-19 <b>Kryteria włączenia:</b> kliniczne i/lub radiologiczne podejrzenie COVID-19 (historia gorączki ORAZ jakiegokolwiek objawy ze strony układu oddechowego, np. kaszel lub duszność ORAZ zaciemnienia w tomografii typu mleczonego szkła (ang. ground glass opacity) LUB zmiany w płucach widoczne w tomografii komputerowej), wiek $\geq 18$ lat, SpO <sub>2</sub> $\leq 94\%$ LUB zastosowanie dodatkowego tlenu LUB inwazyjnej wentylacji mechanicznej <b>Kryteria wykluczenia:</b> nadwrażliwość na MTP, HIV/AIDS, przewlekłe stosowanie GKS lub leków immunosupresyjnych, ciąża, karmienie piersią, przewlekła niewydolność nerek, niewyrównana marskość wątroby		n=194 Metyloprednizolon (MTP) i.v. w dawce 0,5 mg/kg 2x1 przez 5 dni	n=199 Placebo (roztwór soli fizjologicznej) -schemat dawkowania jak w przypadku ramienia MTP	– Badanie jednośrodkowe – stosunkowo niewielka liczebność próby; brak możliwości wykazania niewielkich różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami pacjentów, – Wysoka ogólna śmiertelność w porównaniu z innymi placówkami medycznymi, – Późne podanie leku u niektórych pacjentów, – Sposób analizy wyników – mITT (ang. <i>modified intention-to-treat</i> ); w analizie nie uwzględniono pacjentów, którzy nie przyjęli żadnej dawki leku/ placebo		
	Wiek (lata), średnia (SD)		54 (15)	57 (15)			
	Kobiety (%)		35,1	35,7			
	Choroby współistniejące, n/N (%)	Cukrzyca	54/180 (30)	52 (184)			
		Nadciśnienie	91/180 (50,6)	87/184 (47,3)			
		Choroby serca	14/180 (7,8)	11/183 (25,1)			
		Astma	6/180 (3,3)	3/184 (1,6)			
		Choroby reumatyczne	17/180 (9,5)	16/183 (8,7)			
	Pozytywny wynik w RT-PCR		81,3%	83,4%			79,3%
	Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR/HR (95%CI)	Parametr bezwzględny	
Śmiertelność, n/N (%)	28-dniowa	28	72/194 (37,1)	76/199 (38,2)	RR=0,97 (0,75; 1,25) <sup>^</sup>	-	
	14-dniowa	14	53/194 (27,3)	63/199 (31,7)	RR=0,86 (0,64; 1,17) <sup>^</sup>	-	
	7-dniowa	7	32/194 (16,5)	47/199 (23,6)	RR=0,69 (0,47; 1,05) <sup>^</sup>	-	
Obecność wirusowego RNA w wymazie z nosa / nosogardła, n/N (%)	5. doba	5	69/144 (47,9)	66/139 (47,5)	RR=1,01 (0,79; 1,29) <sup>^</sup>	-	
	7. doba	7	61/117 (52,1)	50/95 (52,6)	RR=0,99 (0,77; 1,28) <sup>^</sup>	-	
Konieczność inwazyjnej wentylacji mechanicznej do dnia 7.		7	18/93 (19,4)	16/95 (16,8)	RR=1,15 (0,63; 2,11) <sup>^</sup>	-	
Odsetek pacjentów z PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <100 do dnia 7.		7	21/60 (35,0)	13/51 (25,5)	RR=1,37 (0,77; 2,46) <sup>^</sup>	-	
Analiza post hoc							
Śmiertelność w podgrupach, n/N (%)	>60 lat	28	34/73 (46,6)	52/84 (61,9)	RR=0,75 (0,56; 1,01) <sup>^</sup>	-	
	Dla pozostałych analizowanych podgrup pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania.						
<b>Wnioski Autorów: Krótki cykl leczenia metyloprednizolonem u pacjentów hospitalizowanych z COVID-19 nie zmniejsza śmiertelności w populacji ogólnej.</b>							

MTP – metyloprednizolon; <sup>^</sup> obliczenia własne Agencji

Tabela 13. Opis metodyki i wyników badania Edalatifard 2020 – metyloprednizolon

Edalatifard 2020						
Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial.						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Wieloośrodkowe, pojedynczo zaślepione (pacjenci), randomizowane badanie kliniczne</p> <p>Randomizacja 1:1</p> <p>Okres włączenia do badania: 20.04-20.06</p> <p>Kraj: Iran</p>	<p>N=62</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19, potwierdzonym RT-PCR lub TK.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek ≥18 lat; potwierdzony COVID-19 z wysyceniem krwi tlenem &lt;90%, podwyższonym poziomem białka C-reaktywnego (CRP&gt; 10) i interleukiną (IL) -6 (&gt; 6) we wczesnej fazie płucnej choroby przed podłączeniem do respiratora i intubacją; świadoma zgoda.</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> nadwrażliwość na jakiegokolwiek środki terapeutyczne użyte w tych badaniach; ciąża, karmienie piersią; wysycenie krwi &lt;75%; dodatni wyniki testu pro-kalcytoniny i troponiny, zespół ostrej niewydolności oddechowej, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, niekontrolowana cukrzyca, problemy żołądkowo-jelitowe lub krwawienie z przewodu pokarmowego w wywiadzie, niewydolność serca, aktywne nowotwory złośliwe; otrzymywanie jakiegokolwiek leków immunosupresyjnych</p>	<p>n=34</p> <p>MTP i.v. w dawce 250 mg/dzień przez 3 dni +SoC</p>	<p>n=28</p> <p>SoC</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Niewielka liczebność próby;</li> <li>– Sposób analizy wyników – <i>per protocol</i>; pomimo pierwotnego założenia o przeprowadzeniu analizy ITT z grupy kontrolnej wyłączono 6 pacjentów, którzy przyjęli GKS;</li> <li>– Brak szczegółowych informacji o dawkowaniu leków stosowanych w ramach leczenia standardowego;</li> <li>– Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów porównywanych grup;</li> <li>– Brak informacji o czasie obserwacji.</li> </ul>		
	<p>SoC: hydroksychlorochina, lopinawir, naproksen</p>	<p>Wiek (lata), średnia (SD)</p>	<p>55,8 (16,35)</p>			<p>61,7 (16,62)</p>
	<p>Kobiety (%)</p>	<p>37,1</p>	<p>46,4</p>			
	<p>Choroby współistniejące (%)</p>	<p>Cukrzyca</p>	<p>23,5</p>			<p>50</p>
	<p>Nadciśnienie</p>	<p>29,4</p>	<p>35,7</p>			
	<p>Choroby serca</p>	<p>17,6</p>	<p>17,9</p>			
	<p>Choroby układu oddechowego</p>	<p>8,8</p>	<p>10,7</p>			
	<p>Choroby nerek</p>	<p>8,8</p>	<p>14,3</p>			
<p>Niedoczynność tarczycy</p>	<p>11,8</p>	<p>0</p>				
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95%CI) / p	Parametr bezwzględny NNT/NNH (95%CI)	
Czas do wystąpienia zdarzenia (wypisu ze szpitala lub zgonu), dni (sd)	nd	11,6 (4,8)	17,6 (9,8)	<b>p=0,006</b>	-	
Czas do poprawy, dni (sd)		11,8 (4,9)	16,4 (6,9)	<b>p=0,011</b>	-	
Wyzdrowienie, n/N (%)	bd	32/34 (94,1)	16/28 (57,1)	<b>^RR=1,65 (1,18; 2,30)</b>	<b>^3 (2; 6)</b>	
Zgon, n/N (%)		2/34 (5,9)	12/28 (42,9)	<b>^RR=0,14 (0,03; 0,56)</b>	<b>^3 (2; 6)</b>	
Czas przeżycia	nd	bd	bd	<b>HR=0,29 (0,15; 0,56)</b>	-	
Zdarzenia niepożądane, n/N (%)	bd	2/34 (5,8)	2/28 (7,1)	<b>^RR=0,82 (0,12; 5,50)</b>	-	
<b>Wnioski Autorów: Terapia pulsacyjna metyloprednizolonem może być skuteczną opcją leczenia dla hospitalizowanych pacjentów z ciężkim COVID-19 w fazie płucnej.</b>						

MTP – metyloprednizolon; ^ obliczenia własne Agencji

Tabela 14. Opis metodyki i wyników badania CoDEX (Tomazini 2020) – deksametazon

CoDEX (Tomazini 2020)					
Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Badanie RCT, otwarte, wieloośrodkowe (41 ośrodków)</p> <p>Okres badania: 17.04-21.07.2020</p> <p>Kraj: Brazylia</p>	<p>N=299</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> Pacjenci z potwierdzonym lub z podejrzeniem SARS-CoV-2, hospitalizowani, wentylowani mechanicznie (&lt;48 h przed włączeniem do badania), z umiarkowanym lub ciężkim ARDS, PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub> ≤200 (zgodnie z definicją berlińską), wiek ≥18 lat,</p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> ciąża lub karmienie piersią, uczulenie na DEX, stosowanie GKS w ciągu ostatnich 15 dni u pacjentów nie hospitalizowanych lub stosowanie GKS (dłużej niż 1 dzień) podczas hospitalizacji, wskazanie do stosowania GKS w innych stanach klinicznych (np. oporny wstrząs septyczny), stosowanie leków immunosupresyjnych, chemioterapia w ciągu ostatnich 21 dni, neutropenia z powodu nowotworów hematologicznych lub guzów litych, spodziewany zgon w ciągu 24 h</p>	<p>Ni=151</p> <p>Deksametazon (DEX) + leczenie standardowe</p> <p>20 mg i.v. 1 x 1, przez 5 dni, następnie 10 mg i.v. 1 x 1 przez kolejnych 5 dni</p>	<p>Nk=148</p> <p>Leczenie standardowe (SOC)</p> <p>Dopuszczono stosowanie GKS w przypadku skurczu oskrzeli i opornego wstrząsu septycznego</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak zaślepienia (z powodu ograniczeń czasowych badania),</li> <li>- Modyfikacja kryteriów włączenia i wykluczenia podczas trwania badania,</li> <li>- 35% pacjentów w grupie kontrolnej otrzymywała GKS (wskazanie ze względu na ciężki stan pacjentów);</li> <li>- Raportowanie zdarzeń niepożądanych przez badacza, przy braku zaślepienia próby mogło być związane ze stronniczością – wyniki dla bezpieczeństwa obarczone niepewnością,</li> <li>- Badanie nie miało mocy statystycznej do wykazania istotnych różnic w zakresie istotnych drugorzędowych punktów końcowych, takich jak śmiertelność i zostało przerwane przed osiągnięciem zakładanej liczebności próby (N=350) ze względu na publikację wyników innej próby klinicznej, w której oceniano skuteczność DEX; liczebność próby została ograniczona do wykazania korzyści w zakresie drugorzędowych punktów końcowych,</li> </ul>	
	Wiek, średnia (SD)	60,1 (15,8)	62,7 (13,1)		
	Mężczyźni, n (%)	90 (59,6)	97 (65,6)		
	SAPS III	69,4 (12,6)	71,1 (12,6)		
	SOFA, mediana (IQR)	9 (7-10,5)	8 (7-11)		
	Czas trwania objawów w dniach, mediana (IQR)	9 (7-11)	10 (6-12)		
	Wentylacja mechaniczna przed randomizacją, mediana (IQR)	1 (0-2)	1 (0-1)		
	Status COVID-19, n (%)	Potwierdzony	144 (95,4)		142 (95,9)
		Podejrzenie	7 (4,6)		5 (3,4)
		Wykluczony	0		1 (0,7)
	Choroby współistniejące / czynniki ryzyka, n (%)	Nadciśnienie	91 (60,3)		107 (72,3)
		Cukrzyca	57 (37,8)		69 (46,6)
		Otyłość	46 (30,5)		35 (23,7)
		Niewydolność serca	11 (7,3)		12 (8,1)
		Przewlekła niewydolność nerek	7 (4,6)		9 (6,1)
		Palenie tytoniu	6 (4,0)		7 (4,7)
	Przyjmowanie GKS przed randomizacją, n (%)	7 (4,6)	3 (2)		
Umiarkowany lub ciężki ARDS przed randomizacją, n (%)	≤24 h	136 (90,1)	138 (93,9)		
	>24 - ≤48 h	15 (9,9)	9 (6,1)		
Ułożenie pronacyjne, n (%)	33 (21,8)	33 (22)			
Leczenie dodatkowe, n (%)	hydroksychlorochina	36 (23,8)	28 (18,9)		
	azytromycyna	104 (68,9)	109 (73,6)		

CoDEX (Tomazini 2020)						
Parametry oddechowe, średnia		antybiotyki	133 (88,1)	128 (86,5)		
		oseltamiwir	44 (29,1)	52 (35,1)		
		PaO <sub>2</sub> , mm Hg	89 (29)	88,5 (27,1)		
		PaO <sub>2</sub> :FIO <sub>2</sub>	131,1 (46,2)	132,6 (45,7)		
Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny / bezwzględny (95% CI)	
					Z dostosowaniem (adjusted)**	Brak dostosowania (unadjusted)
Liczba dni bez wentylacji mechanicznej	Średnia (95% CI)	28 dni	6,6 (5,0; 8,2)	4,0 (2,9; 5,4)	MD=2,26 (0,2; 4,38)***	MD=2,55 (0,46; 4,6)
	Mediana (95% CI)		0 (0; 17)	0 (0; 3)	-	-
Stan kliniczny wg 6-stopniowej skali, mediana (IQR)*		Dzień 15.	5 (3; 6)	5 (5; 6)	OR=0,66 (0,43; 1,03)	OR=0,62 (0,41; 0,94)
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)		28 dni	85/151 (56,3)	91/148 (61,5)	HR=0,97 (0,72; 1,31)	HR=0,86 (0,64; 1,15); RR=0,92 (0,76; 1,11)^
Dni poza OIOM			2,1 (1,0; 4,5)	2,0 (0,8; 4,2)	MD=0,28 (-0,49; 1,02), p=0,50	MD=0,14 (-0,92; 1,27), p=0,78
Czas trwania wentylacji mechanicznej w dniach			12,5 (11,2; 13,8)	13,9 (12,7; 15,1)	MD=-1,54 (-3,24; 0,12), p=0,11	MD=-1,46 (-3,10; 0,57), p=0,18
Punkty wg skali SOFA^, średnia		48 h	8,1 (7,6; 8,6) (151 pacjentów)	8,4 (7,8; 8,9) (147 pacjentów)	MD=-0,11 (-0,86; 0,63), p=0,76	MD=-0,24 (-1; 0,51), p=0,53
		72 h	7,7 (7,2; 8,3) (145 pacjentów)	8,3 (7,8; 8,9) (144 pacjentów)	MD=-0,38 (-1,13; 0,37), p=0,32	MD=-0,6 (-1,37; 0,16), p=0,12
		Dzień 7.	6,1 (5,5; 6,7) (127 pacjentów)	7,5 (6,9; 8,1) (120 pacjentów)	MD=-1,16 (-1,94; -0,38), p=0,004	MD=-1,38 (-2,21; -0,55), p=0,001
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)		28 dni	5 (3,3)	9 (6,1)	AD=2,8 (-2,7; 8,2) / RR=0,54 (0,19; 1,58)^	
Infekcja wtórna, n (%)			33 (21,9)	43 (29,1)	AD=7,2 (-3,3; 17,7) / RR=0,75 (0,51; 1,11)^	
Zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (ventilator-associated pneumonia), n (%)			19 (12,6)	29 (19,6)	AD=7,0 (-2,0; 16,0) / RR=0,64 (0,38; 1,09)^	
Bakteriemia			12 (7,9)	14 (9,5)	AD=1,5 (-5,5; 8,6) / RR=0,84 (0,40; 1,76)^	
Analiza post hoc						
Ryzyko zgonu lub wentylacji mechanicznej (5-6 stopień wg skali 6-stopniowej), %		Dzień 15.	67,5	80,4	OR=0,46 (0,26; 0,81) / RR=0,84 (0,73; 0,96)^	
<b>Autorzy badania wskazują na przewagę DEX+SOC względem SOC w odniesieniu do redukcji liczby dni bez wentylacji mechanicznej u pacjentów z COVID-19 i umiarkowanym lub ciężkim ARDS.</b>						

MD (ang. mean difference); AD (ang. absolute difference); SAPS (ang. Simplified Acute Physiology Score III); OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; ^SOFA (ang. Sequential Organ Failure Assessment) – 24-punktowa skala oceny niewydolności wielonarządowej u pacjentów z sepsą przebywających na oddziale intensywnej terapii; ocenia funkcję: układu oddechowego, krzepnięcia krwi, układu pokarmowego, układu krążenia, układu nerwowego oraz nerek (wyższa liczba punktów wskazuje na większą niewydolność); \*zaadoptowana skala WHO: 1 – brak hospitalizacji, 2 – hospitalizacja, bez suplementacji tlenu, 3 – hospitalizacja z suplementacją tlenu, 4 - Hospitalizacja z wentylacją nieinwazyjną / tlenoterapia wysokoprzepływową, 5 - hospitalizacja z inwazyjną wentylacją mechaniczną / ECMO, 6 – zgon; \*\*dostosowanie pod względem wieku oraz wyjściowego PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub>; \*\*\*Dostosowanie wg wieku i wyjściowego PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub>; ^obliczenia własne Agencji;

Tabela 15. Opis metodyki i wyników badania CAPE COVID (Dequin 2020) – hydrokortyzon

Dequin 2020 (CAPE COVID Trial Group)					
Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Randomized Clinical Trial					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, sekwencyjne badanie kliniczne (sequential trial), z analizami śródtremowymi planowanymi co 50 pacjentów</p> <p>Okres włączenia do badania: 7.03-1.06.2020 Ostatni follow-up: 29.06.2020</p> <p>Pierwotnie, badanie miało obejmować 290 pacjentów, ale zostało wstrzymane wcześniej zgodnie z zaleceniami rady monitorującej. Badanie ukończyło 148 (99,3%) pacjentów.</p>	<p>N=149 Pacjenci z COVID-19 w stanie krytycznym z ostrą niewydolnością oddechową</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż., przyjęci na OIOM z powodu ostrej niewydolności oddechowej, podejrzenie (w tomografii komputerowej klatki piersiowej przy braku innej przyczyny zapalenia płuc) lub potwierdzenie za pomocą RT-PCR zakażenia wirusem SARS-CoV-2.</p> <p>Leczenie powinno nastąpić w ciągu 24h od wystąpienia 1. kryterium ciężkości (tj. potrzeba wentylacji mechanicznej z PEEP<math>\geq 5</math>cmH<sub>2</sub>O, PaO<sub>2</sub>:FIO<sub>2</sub>&lt;300, przy terapii tlenem o wysokim przepływie z wartością FIO<sub>2</sub> co najmniej 50%, dla pacjentów otrzymujących tlen przez maskę z rezerwuarem, stosunek PaO<sub>2</sub>: FIO<sub>2</sub>&lt;300, oszacowany na podstawie wcześniej określonych wykresów lub Pulmonary Severity Index &gt;130) lub w ciągu 48h w przypadku pacjentów skierowanych z innego szpitala.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wstrząs septyczny, zakaz intubacji</p>	<p>n=76 Hydrokortyzon w niskich dawkach – początkowo 200 mg/d i.v., następnie 200 mg/d do 7. dnia, 100 mg przez 4 dni i 50 mg/d przez 3 dni (łącznie 14 dni). Jeśli stan ogólny i stan układu oddechowego pacjenta uległy poprawie do 4. dnia, stosowano krótki schemat leczenia (200 mg / dobę przez 4 dni, następnie 100 mg/d przez 2 dni i 50 mg/d przez 2 dni). łącznie 8 dni)<sup>1</sup></p> <p>Mediana czasu trwania leczenia: 10,5 dnia (IQR: 6,0-14,0)</p>	<p>n=73 Placebo (schemat dawkowania jak w przypadku ramienia hydrokortyzonu)</p> <p>Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 12,8 dni (IQR: 8,0-13,0)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Przedwczesne zakończenie badania</li> <li>– W ramach badania nie planowano rejestrowania części parametrów powiązanych z COVID-19, np. częstości występowania nadciśnienia</li> <li>– Nie przeanalizowano wszystkich dla parametrów przewidzianych w protokole</li> <li>– Nierównomierny rozkład płci w ramionach badania</li> <li>– Pacjenci w obu ramionach otrzymywali inne terapie eksperymentalne</li> </ul>	
	Wiek (lata), mediana (IQR)		63,1 (51,5-70,8)	66,3 (53,5-72,7)	
	Mężczyźni, n (%)		54 (71,1)	50 (68,5)	
	Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca	13 (17,1)	14 (19,2)	
		Astma lub POChP	7 (9,2)	4 (5,4)	
		Choroby immunosupresyjne	6 (7,9)	3 (4,1)	
	Wentylacja mechaniczna, n (%)		62 (81,6)	59 (80,8)	
	Równocześnie stosowane terapie, n (%)	$\geq 1$	44 (57,9)	47 (64,4)	
		HCQ	11 (14,5)	8 (11,0)	
		HQC + AZM	23 (30,3)	28 (38,4)	
		LTV / RTV	10 (13,2)	11 (15,1)	
		Ekulizumab	3 (3,9)	2 (2,7)	
		Remdesiwir	2 (2,6)	3 (4,1)	
Tocilizumab		1 (1,3)	2 (2,7)		
Pozytywny wynik w RT-PCR		72 (94,7)	72 (98,6)		

Dequin 2020 (CAPE COVID Trial Group)						
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95%CI)*	Parametr bezwzględny	
Niepowodzenie leczenia w 21. dniu, n/N (%) <sup>2</sup>	21	32/76 (42,1%)	37/73 (50,7%)	RR=0,83 (0,59; 1,18)^ różnica proporcji: -8.6 (-24,9; 7,7)	-	
Zgon, n/N (%)		11/76 (14,7%)	20/73 (27,4%)	RR=0,92 (0,76; 1,11)^	-	
Konieczność intubacji dotchawiczej, n/N (%) <sup>3</sup>	bd	8/16 (50,0%)	12/16 (75,0%)	RR=0,67 (0,38; 1,17)^	-	
Zastosowanie pozycji na brzuchu (ang. prone position), n/N (%)		36/76 (47,4)	39/73 (53,6%)	HR=0,85 (0,55; 1,32); RR=0,84 (0,64; 1,20)^	-	
Zastosowanie ECMO, n/N (%)		2/76 (2,7%)	2/73 (1,7%)	RR=0,95 (0,14; 6,54)^	-	
Wziewne podawanie tlenu azotu, n/N (%)		5/76 (6,7%)	11/73 (15,0%)	RR=0,43 (0,16; 1,18)^	-	
Infekcje wewnątrzszpitalne, n/N (%)	28	28/76 (37,7%)	30/73 (41,1%)	HR=0,81 (0,49; 1,35); RR=0,89 (0,60; 1,41)^	-	
Analiza post-hoc - Status w 21. dniu (w 5-stopniowej skali)	Zgon	21	11/75 (14,7%)	20/73 (27,4%)	RR=0,54 (0,28; 1,04)^ różnica proporcji: -12.7 (-25,7; 0,3)	-
	Wentylacja mechaniczna		17/75 (22,7%)	17/73 (23,3%)	RR=0,83 (0,47; 1,45)^	-
	Wysokoprzepływowa tlenoterapia donosowa		3/75 (4,0%)	0	RR=6,81 (0,36; 129,7)^	-
	Niskoprzepływowa tlenoterapia donosowa		1/75 (1,3%)	4/73 (5,5%)	RR=0,24 (0,03; 2,12)^	-
	Wypisanie z OIOM		43/75 (57,3%)	32/73 (43,8%)	RR=1,31 (0,94; 1,81)^	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane		3	0	RR=6,81 (0,36; 129,7)^	-	
<b>W badaniu z udziałem pacjentów z COVID-19 w stanie krytycznym oraz ostrą niewydolnością oddechową, hydrokortyzon w małej dawce, w porównaniu z placebo, nie zmniejszył znacząco niepowodzenia leczenia definiowanego jako zgon lub trwałe wspomaganie oddychania do 21. dnia. Należy jednak zaznaczyć, że badanie zostało przerwane przedwcześnie i było niedostatecznie rozwinięte, aby znaleźć statystycznie i klinicznie istotną różnicę w punktach końcowych.</b>						

<sup>1</sup>Aby skrócony schemat leczenia mógł być zastosowany, należy spełnić wszystkie kryteria – pacjent oddycha samodzielnie, PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>>200, wynik w skali Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) w dniu 4. niższy lub równy wynikowi w dniu 1., duże prawdopodobieństwo wypisu z OIOM przed 14. dniem (wg lekarza prowadzącego)

<sup>2</sup> Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako zgon lub trwała konieczność wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii wysokoprzepływowej

<sup>3</sup> Dla pacjentów nieintubowanych w momencie włączenia do badania

\* Przedział ufności wynosi 95,48% dla pierwotnego wyniku (dzięki sekwencyjnemu projektowi z wieloma analizami) i 95% dla drugorzędowych wyników. Nie stosowano żadnego testu statystycznego, gdy było jasne, że liczba zdarzeń jest zbyt mała i test nie jest konieczny. ^obliczenia własne Agencji



Tabela 16. Opis metodyki i wyników badania REMAP-CAP Investigators 2020 – hydrokortyzon

REMAP-CAP Investigators 2020							
Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19 - The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial							
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte badanie kliniczne typu adaptive platform trial</p> <p>Okres trwania badania: 9.03-17.06.2020<sup>4</sup> (follow-up zakończono 12.08.2020)</p> <p>Uczestnicy zostali losowo przydzieleni za pomocą do każdej lokalnie dostępnej grupy przy użyciu przydziału proporcjonalnego (np. 1:1, jeśli dostępne były 2 grupy i 1:1:1, jeśli dostępne były 3 grupy). 113 ze 121 ośrodków było otwartych na leczenie w ramach domeny GKS, z czego 24 ośrodki umożliwiły randomizację tylko do grup 7-dniowego cyklu hydrokortyzonu lub hydrokortyzonu w zależności od wstrząsu.</p>	<p>N= 403 pacjentów włączonych do domeny GKS<sup>1</sup> (analizie poddano wyniki 379 pacjentów<sup>2</sup>)</p> <p>Pacjenci z potwierdzeniem lub potwierdzeniem COVID-19 w stanie ciężkim</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek <math>\geq 18</math> r.ż. z podejrzeniem lub potwierdzeniem COVID-19, przyjęcie na OIOM w celu zapewnienia wsparcia oddechowego (definiowanego jako inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja mechaniczna lub kaniula nosowa o wysokim przepływie, jeśli przepływ <math>\geq 30</math> l/min, a udział wdychanego tlenu <math>\geq 0,4</math>) lub krążeniowego (definiowanego jako wlew i.v. dowolnego leku wazopresyjnego lub inotropowego)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> udział w badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 90 dni, nadwrażliwość na hydrokortyzon, ogólnoustrojowe stosowanie hydrokortyzonu, przebywanie na OIOM przez ponad 36h.</p>	<p>n = 143 (po wycofaniu zgody pozostało 137 pacjentów)</p> <p>7-dniowy cykl hydrokortyzon u i.v. 50 mg lub 100 mg co 6 h</p>	<p>n=152 (po wycofaniu zgody pozostało 146 pacjentów, dla 141 były dostępne wyniki)</p> <p>Hydrokortyzon podawany w zależności od wstrząsu<sup>3</sup> (shock-dependent course) - 50 mg co 6h, gdy wstrząs był klinicznie widoczny do max 28 dni</p>	<p>n=108 (po wycofaniu zgody pozostało 101 pacjentów)</p> <p>Brak hydrokortyzonu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak zaślepienia</li> <li>- Brak analizy ITT</li> <li>- Różnice w metodzie randomizacji w zależności od ośrodka</li> <li>- 15% pacjentów z grupy przyjmującej hydrokortyzon, otrzymywała także, z reguły przez krótki czas, glikokortykosteroidy ogólnoustrojowe</li> <li>- Przedwczesne zakończenie badania</li> </ul>		
	<p>We wszystkich grupach terapia ogólnoustrojowa kortykosteroidami była dozwolona, jeśli pojawiło się nowe wskazanie kliniczne, w którym kortykosteroidy są uznanym leczeniem, takie jak stridor po ekstubacji, skurcz oskrzeli lub anafilaksja.</p>						
	Wiek (lata), średnia (SD)		60,4 (11,6)	59,5 (12,7)		59,9 (14,6)	
	Kobiety, n (%)		39 (28,5)	43 (29,5)		29 (28,7)	
	Choroby układu krążenia, n/N (%)		9/136 (6,6)	13/140 (9,3)		6/99 (6,1)	
	Cukrzyca, n/N (%)		50/129 (38,8)	39/144 (27,1)		30/98 (30,6)	
	Choroby układu oddechowego, n/N (%)		27/127 (21,3)	28/144 (19,4)		20/98 (20,4)	
	Choroby nerek, n/N (%)		13/128 (10,2)	11/127 (8,7)		8/92 (8,7)	
	Potwierdzenie COVID-19 w RT-PCR, n/N (%)		109/134 (81,3)	87/125 (69,6)		79/100 (79,0)	
	Wentylacja mechaniczna, n (%)		87 (63,5)	73 (50,0)		53 (52,5)	

REMAP-CAP Investigators 2020									
Wyniki									
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja 1	Interwencja 2	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p		Parametr bezwzględny	
						1 vs kontrola	2 vs kontrola		
Czas bez wspomaganie narządowego na OIOM, dni (IQR)	Ogółem	21	0 (-1; 15)	0 (-1; 13)	0 (-1; 11)	-		-	
	Wśród osób, które przeżyły		11,5 (0; 17)	9,5 (0; 16)	6 (0; 12)	-		-	
Analiza pierwotna <sup>5</sup>	Czas bez wspomaganie narządowego (oddechowego lub krążeniowego) na OIOM	21	-	-	-	OR=1,43 (0,91; 2,27)	OR=1,22 (0,76; 1,94)	-	
	Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)		41/137 (30)	37/141 (26)	33/99 (33)	OR=1,03 (0,53; 1,95) RR#=0,90 (0,62; 1,31)	OR=1,10 (0,58; 2,11) RR#=0,79 (0,53; 1,17)	-	
Analiza wtórna <sup>6</sup>	Czas bez wspomaganie narządowego (oddechowego lub krążeniowego) na OIOM		-	-	-	OR=1,45 (0,93; 2,30)	OR=1,24 (0,80; 1,95)	-	
Czas do zgonu <sup>6</sup>		bd	-	-	-	OR=0,94 (0,61; 1,46)	OR=0,98 (0,63; 1,54)	-	
Czas bez wspomaganie oddechowego na OIOM <sup>6</sup>		bd	-	-	-	OR=1,42 (0,90; 2,24)	OR=1,28 (0,81; 2,00)	-	
Czas bez wspomaganie krążeniowego na OIOM <sup>6</sup>		bd	-	-	-	<b>OR=1,63 (1,03; 2,59)</b>	OR=1,28 (0,81; 2,00)		-
Czas pobytu na OIOM		bd	-	-	-	OR=0,92 (0,68; 1,24)	OR=0,85 (0,62; 1,15)	-	
Czas pobytu w szpitalu		bd	-	-	-	OR=0,97 (0,72; 1,32)	OR=0,93 (0,69; 1,26)	-	
Wynik w skali WHO w 14. dniu <sup>7</sup>		14	-	-	-	OR=1,29 (0,83; 2,05)	OR=1,03 (0,65; 1,65)	-	
Progresja do intubacji. ECMO lub zgonu, n/N (%) <sup>8</sup>		bd	23/50 (46)	42/70 (60)	37/48 (77)	<b>OR=2,74 (1,18; 6,56)</b>	OR=1,24 (0,56; 2,82)	3	-
>1 ciężkie zdarzenie niepożądane, n (%)		bd	4 (3)	5 (4)	1 (1)	-		-	

**Wśród pacjentów z ciężkim COVID-19, leczenie za pomocą 7-dniowego cyklu hydrokortyzonu o ustalonej dawce lub hydrokortyzonu podawanego w zależności od wstrząsu, w porównaniu z brakiem hydrokortyzonu, wykazało odpowiednio 93% i 80% prawdopodobieństwa wyższości w odniesieniu do czasu bez wspomaganie narządowego na OIOM w ciągu 21 dni. Jednakże, z racji wczesnego przerwania badania, żadna ze strategii domeny nie wykazała wcześniej określonej przewagi statystycznej, co uniemożliwia sformułowanie jednoznacznych wniosków.**

<sup>1</sup> Termin „domena” odnosi się do wspólnego obszaru terapeutycznego (np. terapii przeciwwirusowej lub terapii immunoglobulinami), w którym można losowo przypisać kilka interwencji lub strategii dawkowania interwencji (w tym kontrolę).; <sup>2</sup> Z analizy wykluczono pacjentów, którzy wycofali zgodę; <sup>3</sup> Wstrząs zdefiniowano jako wymóg dożylnego wlewu wazopresora do leczenia wstrząsu przypuszczalnie spowodowanego COVID-19, nie nieleczoną hipowolemią lub wtórnymi następstwami innych terapii (np. leczeniem środkami uspokajającymi). Terapię hydrokortyzonem przerywano gdy uznano, że wstrząs ustąpił lub leki wazopresyjne zostały odstawione na min. 24h; <sup>4</sup> Po komunikacie prasowym z badania RECOVERY w dniu 16 czerwca 2020 r. oraz w odpowiedzi na dyskusję przeprowadzone w uczestniczących ośrodkach, zaślepiiony międzynarodowy komitet sterujący badaniem zdecydował 17 czerwca 2020 r. o zaprzestaniu rekrutacji pacjentów z COVID-19 do domeny GKS; <sup>5</sup> W pierwotnej analizie wykorzystano dane od wszystkich uczestników włączonych do badania, którzy spełnili kryteria ciężkiego stanu COVID-19 i zostali zrandomizowani w co najmniej 1 domenie (n = 576), z dostosowaniem do wieku, płci, czasu, miejsca, regionu, domeny, poziomu kwalifikowalności do przyjmowania poszczególnych interwencji oraz przydziału interwencji

<sup>6</sup> Analiza była ograniczona do uczestników włączonych do domeny kortykosteroidów (n = 379) i nie zawierała informacji o przypisaniu do innych interwencji niż hydrokortyzon; <sup>7</sup> 0 – brak choroby; 8 – śmierć; <sup>8</sup> Dotyczy pacjentów nieintubowanych na początku badania (n=168); # obliczenia własne Agencji

Tabela 17. Opis metodyki i wyników badania Fadel 2020 – metyloprednizolon

Fadel 2020					
Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19					
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia
<p>Badanie obserwacyjne, quasi-eksperymentalne, wieloośrodkowe, prowadzone w 5 szpitalach w Michigan</p> <p>Czas trwania badania: 12 - 27.03.2020 r.</p>	<p>N=213 pacjentów                      Pacjenci z potwierdzonym w RT-PCR COVID-19 w stopniu umiarkowanym lub ciężkim.</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> wiek <math>\geq 18</math> 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 wentylacją mechaniczną.  <b>Kryteria wyłączenia:</b> 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.</p>		<p>Ni=132</p> <p>metyloprednizolon                      0,5 - 1 mg / kg / dobę                      podzielony na 2 dawki i.v.,                      3 dni + SoC</p>	<p>Nk= 81</p> <p>SoC (tlenoterapia, HFNC, wentylacja inwazyjna, antybiotyki, leki przeciwwirusowe, leczenie wazoprezyjne lub terapia nerkozastępcza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Występują różnice w wyjściowej charakterystyce grup porównawczych;</li> <li>- Krótki okres obserwacji;</li> <li>- Niepełne raportowanie wyników analizy;</li> <li>- Nie podano dokładnego czasu obserwacji w badaniu;</li> <li>- Część osób z ramienia kontrolnego przyjmowała glikokortykosteroidy po wdrożeniu zaktualizowanego protokołu leczenia w COVID-19;</li> <li>- Do 9 kwietnia 2020 r. 51 (62,9%) pacjentów z kohorty SOC i 88 (66,7%) pacjentów z kohorty wczesnej korykosteroidów zostało wypisanych ze szpitala; wyniki u tych pacjentów nie są znane.</li> </ul>
	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 OR / p	Parametr bezwzględny
Średnia długości hospitalizacji	min. 14 dni	5 dni	8 dni	p <0,001	-
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%)	<b>0,45 (0,26; 0,79)</b>	-

Fadel 2020					
Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Zgony		18/132 (13,6%)	21/81 (26,3%)	<b>0,45 (0,22; 0,91)</b>	-
Niewydolność oddechowa wymagająca wentylacji mechanicznej *		26/120 (21,7%)	26/71 (36,3%)	<b>0,47 (0,25; 0,92)</b>	-
Przeniesienie z oddziału ogólnego na OIOM **		32/117 (27,3%)	31/70 (44,3%)	<b>0,47 (0,25; 0,88)</b>	-
<b>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.</b>					

\* 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 18. Opis metodyki i wyników badania Wang 2020 – metyloprednizolon**

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	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednośrodkowe	N=115 (w tym 55 osób w stanie krytycznym) Pacjenci z laoratoryjnie potwierdzonym COVID-19	Ni=73  metyloprednizolon i.v. 0,5 - 1 g dziennie przez 2-3 dni lub 1 - 3 mg/kg m.c. dziennie przez 3-10 dni	Nk=42 inne terapie nieuwzględniające glikokortykosteroidów  Wśród innych terapii wymieniono: immunoglobuliny, interferon-α, tradycyjną medycynę chińska (w monoterapii lub jakiegokolwiek kombinacji)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Mała liczebność badanej grupy;</li> <li>– Nie podano dawkowania innych terapii;</li> <li>– Nie podano czasu obserwacji pacjentów;</li> <li>– Nie przeprowadzono stratyfikacji np. wg dawek GKS;</li> <li>– Pomędzy porównywanymi grupami występowały istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów - w grupie otrzymującej kortykosteroidy wyższy odsetek pacjentów z ciężką postacią choroby;</li> <li>– 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;</li> <li>– Publikacja typu pre-print</li> </ul>	
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.				
	Wiek (IQR)	61 (42-68)	51 (34-65)		
	Mężczyźni (%)	50,7	50		
	Liczba pacjentów z co najmniej 1 chorobą współistniejącą <sup>3</sup> :	34/73 (46,6%)	11/42 (26,2%)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii lub zgon [n/N], (%)	bd	24/73 (32,9%)	5/42 (11,9%)	3,62 (1,26; 10,4) <sup>^</sup>	-
<b>Wnioski Autorów badania mówią, że nie ma dowodów na korzyści płynące ze stosowania glikokortykosteroidów u dorosłych pacjentów z COVID-19.</b>					

<sup>^</sup>obliczenia własne Agencji

<sup>3</sup> W publikacji wystąpiły rozbieżności w zakresie liczby pacjentów z co najmniej 1 chorobą współistniejącą – patrz. ograniczenia.

**Tabela 19. Opis metodyki i wyników badania Wu 2020a – metyloprednizolon**

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	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  Metyloprednizolon + SoC (m.in. leki przeciwwirusowe, antybiotyki, interferon-alfa)	Nk=34 pacjentów z ARDS  Brak stosowania metyloprednizolonu SoC (m.in. leki przeciwwirusowe, antybiotyki, interferon-alfa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia; nie podano szczegółowego dawkowania stosowanych terapii;</li> <li>– Brak szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów dla porównywanych grup;</li> <li>– Brak kryteriów włączenia i wykluczenia;</li> <li>– Brak wyników dotyczących stosowania metyloprednizolonu w populacji ogólnej badania i populacji bez ARDS</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon [n/N], (%)	bd	23/50 (46,0%)	21/34 (61,8%)	<b>^0,38 (0,20; 0,72)</b>	-
<b>Stosowanie metyloprednizolonu może przynosić korzyści w leczeniu pacjentów z ARDS w przebiegu COVID-19 w zakresie redukcji ryzyka zgonu.</b>					

^dane z publikacji

**Tabela 20. Opis metodyki i wyników badania Wu 2020b – glikokortykosteroidy**

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	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**)		Ni=690 pacjentów (531 stan ciężki, 159 stan krytyczny)	Nk= 1 073 pacjentów (983 stan ciężki, 90 stan krytyczny)	– Badanie retrospektywne, bez randomizacji – Badanie było prowadzone na populacji azjatyckiej – 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 (63 lata w ramieniu badanym vs. 60 w ramieniu kontrolnym, p=0,001); istotne różnice w parametrach laboratoryjnych w obu subpopulacjach względem grupy kontrolnej, w długości hospitalizacji pomiędzy ramionami badania zarówno wśród pacjentów w stanie ciężkim jak i krytycznym (p < 0,001); – Rozbieżności wyników dla śmiertelności (pacjenci w stanie ciężkim) w zakresie istotności statystycznej różnic w zależności od zastosowanej metody obliczeń HR	
	Pacjenci z potwierdzonym laboratoryjnie lub klinicznie COVID-19.		Glikokortykosteroidy i.v. (hydrokortyzon 5 mg lub metyloprednizolon 1 mg lub deksametazon 0,1875 mg) + SoC	Brak stosowania glikokortykosteroidów SoC		
	Kryteria wykluczenia: stan pacjenta inny niż ciężki lub krytyczny, brak rozpoznania przypadku jako ciężki w ciągu 24h od przyjęcia, brak danych na temat czasu od diagnozy stanu ciężkiego/krytycznego					
	Stan ciężki	Wiek w latach, mediana (IQR)^	63 (53-71)	60 (50-69)		
		Kobiety, n(%)^	240 (45,2)	550 (56)		
	Stan krytyczny	Wiek w latach, mediana (IQR)	68 (60-75)	67 (54-82)		
		Kobiety, n(%)	65 (40,9)	37 (51,1)		
	Choroby współistniejące (%) (stan ciężki / stan krytyczny)	Cukrzyca	13,4 / 22,0	11,2 / 23,3		
		Nadciśnienie	23,0 / 42,8	23,6 / 43,3		
		POChP	3,0 / 7,5	2,8 / 9,6		
Choroby nowotworowe		0,9 / 3,1	1,7 / 2,4			
Przewlekłe choroby nerek		1,5 / 3,8	2,1 / 6,0			
Długość hospitalizacji, dni	Stan ciężki, n/N (%)	15,2 (9,1-23,8)	11,5 (6,9-17,8)			
	Stan krytyczny, n/N (%)	12,9 (5,1-21,9)	15,6 (7,9-24,5)			
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Śmiertelność, %	Stan ciężki	28 dni	20,6 (95% CI: 16,5; 25,6)	3,7 (95% CI: 2,3; 6,0)	HR=1,77 (1,08; 2,89) ^^ HR=2,83 (1,72; 4,64) ^^^	-
	Stan krytyczny		51,0 (95% CI: 42,2; 60,5)	17,0 (95% CI: 10,0; 28,1)	HR=1,43 (0,82; 2,49) ^^^ HR=1,55 (0,83; 2,87) ^^^ HR=2,07 (1,08; 3,98) ^^ HR=3,02 (1,59; 5,73) ^^^ HR=3,34 (1,84; 6,05) ^^^ HR=2,90 (1,17; 7,16) ^^^	-
<b>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.</b>						

\*stan ciężki – konieczność terapii tlenowej podczas hospitalizacji; \*\*stan krytyczny – podczas całej hospitalizacji: konieczność wentylacji mechanicznej, leczenie na OIOM, pojawienie się wstrząsu w szpitalu; ^p< 0,001; HR - wyniki z publikacji; ^^Adjusted HR (Cox); ^^^Adjusted HR (Time-varying Cox); ^^^analiza uwzględniająca czynniki zakłócające (Inverse probability of treatment weighted oraz Propensity score matching)

**Tabela 21. Opis metodyki i wyników badania Liu 2020 – glikokortykosteroidy**

Liu 2020						
Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Jednośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Okres trwania badania: 29.12.2019-15.02.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p> <p>W celu porównania wyników pacjentów przyjmujących i nieprzyjmujących GKS wykorzystano metodę 1:1 <i>propensity score matching</i>**.</p> <p>Do oszacowania związku między leczeniem GKS a śmiertelnością wewnątrzszpitalną zastosowano wieloczynnikowy model proporcjonalnego hazardu Cox'a.</p>	<p>N=646</p> <p>Pacjenci z COVID-19 w stanie ciężkim</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥18 r.ż., potwierdzone zakażenie SARS-CoV-2</p> <p>Kryteria wykluczenia: pacjenci, w przypadku których brakowało kluczowych informacji, szczegółów dot. stosowania GKS; zgon w ciągu 24 godzin po przyjęciu do szpitala; otrzymywanie wyższych niż zalecane dawek GKS</p>		<p>N=158</p> <p>Niskie lub umiarkowane dawki* GKS (149 – MTP; 8 – prednizolon; 1-DEX)</p> <p>Mediana początkowej dobowej dawki MTP - 80 mg (IQR 40-80 mg); Początek terapii GKS - 13 (IQR 11-17) dni po początku objawów i 3 (IQR 2-5) dni po przyjęciu. Mediana trwania leczenia - 5 (IQR 3-8) dni.</p>	<p>N=488</p> <p>Brak GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Badanie przeprowadzono na populacji azjatyckiej;</li> <li>– Rozbieżności w charakterystyce wyjściowej między pacjentami, którzy przyjmowali i nie przyjmowali GKS;</li> <li>– Z racji retrospektywnego charakteru badania, pominięto działania niepożądane GKS, np. nadciśnienie i hiperglikemia;</li> <li>– Rzadkie i niekompletne pobieranie próbek do badania obecności wirusowego RNA.</li> </ul>	
	Wiek (lata)		59,5	56,5		
	Mężczyźni (%)		59,5	46,5		
	Choroby współistniejące (%)	Ogółem	45,6	45,1		
		Nadciśnienie	27,2	29,1		
		Cukrzyca	12,7	14,3		
		Choroba wieńcowa	4,4	5,3		
		POCHP	1,9	1,0		
	Inne terapie (%)	Nowotwory	2,5	2,3		
		Antybiotyki	99,4	90,4		
Status ciężkości choroby (%)	Leki przeciwwirusowe	22,8	11,7			
	Ogólny	26,6	72,5			
	Ciężki	22,8	13,9			
	Krytyczny	50,6	10,9			
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny RR (95% CI)	Parametr bez-względny
Ogółem						
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)	Analiza przed dopasowaniem	bd	72/158 (45,6)	56/488 (11,5)	OR=6,46 (4,25; 9,82) <sup>^</sup>	-
	<i>Propensity score matching</i>		47/124 (37,9)	47/124 (37,9)	OR=1,00 (0,60; 1,67) <sup>^</sup>	-
Przyjęcie na OIOM, n/N (%)	Analiza przed dopasowaniem		44/158 (27,8)	38/488 (7,8)	OR=4,52 (2,82; 7,39) <sup>^</sup>	-
	<i>Propensity score matching</i>		26/124 (21,0)	32/124 (25,8)	OR=0,76 (0,42; 1,38) <sup>^</sup>	-



Liu 2020						
Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19						
Długość pobytu na OIOM (dni), IQR	Analiza przed dopasowaniem	nd	8 (4; 11)	7 (4; 11)	p=0,53	-
	<i>Propensity score matching</i>		8 (2; 10)	7 (4; 11)	p=0,96	-
Długość hospitalizacji (dni), IQR	Analiza przed dopasowaniem		12 (9; 16)	10 (7; 14)	p=0,0002	-
	<i>Propensity score matching</i>		12 (9; 16)	11 (8; 14)	p=0,09	-
Czas do negatywnego wyniku RT-PCR po początku choroby (dni), IQR	Analiza przed dopasowaniem		19 (16; 23)	19 (14; 23)	p=0,40	-
	<i>Propensity score matching</i>		19 (16; 23)	20 (16; 23)	p=0,76	-
Czas do negatywnego wyniku RT-PCR po przyjęciu do szpitala (dni), IQR	Analiza przed dopasowaniem	9 (6; 13)	7 (4; 11)	p=0,006	-	
	<i>Propensity score matching</i>	9 (6; 13)	9 (6; 12)	p=0,80	-	
Pacjenci otrzymujący GKS przed przyjęciem wysokoprzepływową tlenoterapią						
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)	<i>Propensity score matching</i>	nd	17/86 (19,8)	26/86 (30,2)	OR=0,57 (0,28; 1,15)^	-
Przyjęcie na OIOM, n/N (%)			9/86 (10,5)	18/86 (20,9)	OR=0,44 (0,44; 1,05)^	-
Długość pobytu na OIOM (dni), IQR			8 (5; 13)	6 (4; 9)	p=0,37	-
Pacjenci otrzymujący GKS przed przyjęciem wysokoprzepływową tlenoterapią						
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N (%)	<i>Propensity score matching</i>	nd	41/48 (85,4)	35/48 (72,9)	OR=2,18 (0,78; 6,01)^	-
Przyjęcie na OIOM, n/N (%)			25/48 (52,1)	21/48 (43,8)	OR=1,40 (0,63; 3,12)^	-
Długość pobytu na OIOM (dni), IQR			7 (2; 10)	8 (6; 10)	p=0,58	-
<b>Wnioski Autorów: Stosowanie glikokortykosteroidów u pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim nie jest związane ze śmiertelnością wewnątrzszpitalną.</b>						

\*Niska lub umiarkowana dawka została zdefiniowana jako 80 mg dziennie MTP lub jego odpowiednika; \*\*Zmienne zaangażowane w ocenę wskaźnika skłonności obejmowały wiek, płeć, liczbę limfocytów, stan ciężkości choroby i leczenie przeciwwirusowe; DEX – deksametazon; GKS – glikokortykosteroidy; MTP - metyloprednizolon

**Tabela 22. Opis metodyki i wyników badania Bartoletti 2020 – glikokortykosteroidy**

Bartoletti 2020					
Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Badanie wielośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne</p> <p>Czas trwania badania: 22.02-30-06.2020</p> <p>Kraj: Włochy</p>	<p>N=513</p> <p>Dorośli pacjenci z ciężkim COVID-19.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> potwierdzone ciężkie zapalenie płuc spowodowane COVID-19, definiowane jako <math>\geq 30</math> oddechów na minutę, saturacja <math>\leq 93\%</math> w powietrzu atmosferycznym lub <math>PaO_2/FiO_2 \leq 300</math> mmHg;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wypis ze szpitala w ciągu 24h od przyjęcia na OIOM, leczenie innymi immunosupresantami (w tym tocilizumabem); upośledzenie odporności, definiowane jako neutropenia (liczba neutrofilii <math>&lt; 500 / mm^3</math>), przeszczep narządu miąższowego, przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego, przewlekła terapia GKS, niekontrolowane zakażenie HIV (<math>&lt; 200 CD4/mm^3</math>); leczenie niskimi dawkami GKS (<math>&lt; 0,5</math> mg/kg odpowiednika prednizonu); śmierć w ciągu 48 h od przyjęcia; terapia GKS rozpoczęta <math>&gt; 72h</math> po przyjęciu</p>	<p>N=170</p> <p>GKS - 0,5 mg/kg równoważnika prednizonu, podawane w ciągu 72h od przyjęcia do szpitala.</p> <p>63% pacjentów otrzymało 1. dawkę GKS w ciągu 24h po przyjęciu, 85% do 48h.</p> <p>98 pacjentów (58%) otrzymało DEX w dawce dobowej 20 mg (IQR 20-20 mg), 72 pacjentów (42%) otrzymywało MTP w dawce 80 mg (IQR 60-80 mg).</p> <p>Mediana (IQR) czasu trwania leczenia GKS - 4 (4-6) dni.</p>	<p>N=343</p> <p>Brak terapii GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Możliwe nieuwzględnienie wszystkich czynników zakłócających wpływających na wyniki;</li> <li>- Analiza dotyczy jedynie pacjentów w ciężkim stanie – niemożliwa jest ekstrapolacja wyników na pacjentów w stanie łagodnym lub umiarkowanym;</li> <li>- Różny czas rozpoczęcia leczenia GKS po przyjęciu do szpitala;</li> <li>- Pacjenci w trakcie badania oprócz GKS przyjmowali także inne terapie;</li> <li>- Brak danych dotyczących interwencji podejmowanych w grupie kontrolnej;</li> </ul>	
	Wiek, lata (SD)	74 ± 12	69 ± 16		
	Mężczyźni (%)	66	66		
	Choroby współistniejące (%)	Nadciśnienie	63		57
		Cukrzyca	13		13
		Choroba wieńcowa	12		12
	Inne terapie (%)	Hydroksychlorochina	93		84
		Lopinawir/rytonawir	7		48
		Darunawir/rytonawir	30		8
		Darunawir/kobicistat	8		3
Remdesiwir		1	5		
Heparyny drobnocząsteczkowe	68	52			

Bartoletti 2020						
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Śmiertelność (od przyjęcia do szpitala), n/N (%)	Ogółem	30	60/170 (35)	106/343 (31)	adjOR*=0,59 (0,20; 1,74)	-
	PaO2/FiO2 <300 mmHg w momencie przyjęcia do szpitala		23/52 (44)	5/83 (54)	adjOR=0,20 (0,04; 0,90)	-
Czas do zaprzestania tlenoterapii <sup>1</sup> , dni		bd	bd	bd	SHR=1,19 (1,45; 2,46)	-
Czas do wentylacji mechanicznej, dni		bd	bd	bd	SHR=0,89 (0,50; 1,59)	-
Nadkażenia bakteryjne (%)		bd	bd	bd	SHR=1,55 (0,95; 2,55)	-
<b>Wnioski Autorów: Stosowanie GKS nie ma wpływu na redukcję śmiertelności, natomiast może mieć wpływ na poprawę wyników pacjentów z COVID-19 w ciężkim stanie.</b>						

<sup>1</sup>definiowany jako ostateczne zaprzestanie podawania tlenu bez dalszej potrzeby tlenoterapii podczas pobytu w szpitalu lub powrót do podstawowego wsparcia tlenowego u pacjentów otrzymujących przewlekłą tlenoterapię z innego powodu ; \* skorygowano o czynniki zakłócające, ośrodek, miesiąc włączenia do badania, czas leczenia; adjOR – skorygowany iloraz szans; DEX – deksametazon; MTP – metyloprednizolon; SHR - subdistribution hazard ratio

**Tabela 23. Opis metodyki i wyników badania Fernandez-Cruz 2020 – glikokortykosteroidy**

Fernandez-Cruz 2020					
Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Jednoośrodkowe 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"> <li>- metyloprednizolon 1 mg/kg/ dzień (u 78,3% chorych - 22,5% z nich przyjmowało potem GKS podawane pulsacyjnie)</li> <li>- GKS podawane pulsacyjnie (21,7%): &lt;250 mg / d (20,1%), 250 mg / d (62,5%) i 500 mg / d (17%).</li> </ul>	<p>Nk=67</p> <p>Brak terapii GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Badanie retrospektywne, prowadzone w jednym ośrodku;</li> <li>- Istnieją różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów – istotnie więcej osób w ramieniu nieprzyjmującym GKS miało zaburzenia onkohematologiczne oraz chorobę wrzodową;</li> <li>- W ramieniu przyjmującym GKS odnotowano istotnie dłuższy czas od wystąpienia objawów do diagnozy;</li> <li>- Pacjenci w ramieniu przyjmującym GKS istotnie częściej przyjmowali hydroksychlorochinę oraz tocilizumab, natomiast rzadziej inne terapie.</li> </ul>	
	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 niedokrwienna 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
	Choroba wrzodowa	0,8	4,5		
	Inne terapie (%)	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		
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)			

Fernandez-Cruz 2020						
Impact of glucocorticoid treatment in SARS-CoV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study						
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI)	Parametr bezwzględny
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	Ogółem	bd	55/396 (13.9%)	16/67 (23.9%)	<b>OR=0,51 (0,27; 0,97)^</b> <b>HR=0,51 (0,27; 0,96)</b>	-
	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.						
<b>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.</b>						

\* 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 24. Opis metodyki i wyników badania Albani 2020 – glikokortykosteroidy**

Albani 2020					
Effect of Corticosteroid Treatment on 1376 Hospitalized COVID-19 Patients. A Cohort Study					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Retrospektywne badanie kohortowe, jednośrodkowe	N= 1 443	Ni= 559 pacjentów	Nk= 844 pacjentów	– 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 jednośrodkowe	
Czas trwania badania:	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		
pacjenci przyjmowani od 20.02.2020 do 10.05.2020r.	Kryteria wykluczenia: wiek <18 lat; brak wyników dostępnych w czasie analizy danych				
Obserwacja do 19.03.2020 r.	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 <sub>2</sub> *	53,2 (18,5)	59,9 (23,8)		
	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> *	235,2 (74,6)	269,0 (75,1)		
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon, [n/N] (%)	bd	171/559 (30,6)	183/844 (21,7)	<b>^1,57 (1,23; 2,01)</b>	-
Przyjęcie na OIOM, [n/N] (%)		56/559 (11,5)	131/844 (14,4)	^0,77 (0,55; 1,07)	-
<b>W analizie uwzględniającej wpływ czynników zakłócających stosowanie kortykosteroidów nie wpływa na śmiertelność szpitalną. Możliwe korzyści ze stosowania kortykosteroidów związane są z redukcją przyjęć na OIOM.</b>					

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

**Tabela 25. Opis metodyki i wyników badania Bani-Sadr 2020 – glikokortykosteroidy**

Bani-Sadr 2020					
Corticosteroid therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a before–after study					
Metodyka	Populacja	Ramię 1	Ramię 2	Ograniczenia	
Retrospektywne – <i>before and after study</i> , jednoośrodkowe	N= 257 Pacjenci z COVID-19.	Ni= 172 pacjentów, z czego 119 stosowało kortykosteroidy	Nk= 85 pacjentów, z czego 11 stosowało kortykosteroidy	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupie badanej i kontrolnej;</li> <li>– 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;</li> <li>– Różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów z porównywanych grup;</li> <li>– Krótki czas trwania badania;</li> <li>– Badanie jednoośrodkowe</li> </ul>	
Czas trwania badania: 03.03.2020 do 14.04.2020 r.	Kryteria włączenia: COVID-19 zdiagnozowane na podstawie RT-PCR lub tomografii komputerowej.	Metyloprednizolon lub prednizon (ekwiwalent 1 mg/kg lub 0,5 mg/kg gdy dodatkowo terapia przeciwwirusowa z RTV)	SoC (terapia przeciwwirusowa, antybiotykoterapia, HCQ/CQ, antykoagulanty)		
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)	Kryteria wykluczenia: pacjenci rozpoczynający terapię kortykosteroidami w okresie przejściowych (21-25.03); pacjenci z początkiem objawów <7 dni.	SoC			
	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
Wskaźnik zgonów, n/N (%)	Mediana 16 ± 7 dni	bd	bd	<sup>^</sup> HR=0,86 (0,47; 1,56) <sup>^^</sup>	-
		31/172 (18)	17/85 (20)	<b><sup>^</sup>HR=0,47 (0,23; 0,97)<sup>^^^</sup></b>	-
bd		bd	<sup>^</sup> HR=0,25 (0,11; 0,55) <sup>^^</sup>	-	
40/172 (23,6)		29/85 (34,1)	<b><sup>^</sup>HR=0,37 (0,21; 0,64)<sup>^^^</sup></b>	-	
Wskaźnik przyjęć i/lub zgonów przed przyjęciem na OIOM, n (%)				OR=0,59 (0,33; 1,04)*	-
<b>Wnioski Autorów badania: dodanie kortykosteroidów do szpitalnego protokołu leczenia COVID-19 wiąże się z ze znaczącą redukcją śmiertelności szpitalnej.</b>					

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

**Tabela 26. Opis metodyki i wyników badania Feng 2020 – glikokortykosteroidy**

Feng 2020						
COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features						
Metodyka	Populacja		Interwencja	Kontrola	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowania kortykosteroidów (dawkowanie, leki) i leczenia standardowego;</li> <li>– Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej;</li> <li>– Brak danych na temat czasu trwania leczenia</li> </ul>	
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
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)	OR=0,85 (0,29; 2,50)^	-
Wypis ze szpitala, n/N (%)			13/52 (25)	10/18 (55,6)	OR=0,27 (0,09; 0,82)^	-
Progresja choroby (konieczność wentylacji mechanicznej lub zgon)			42/52 (80,8)	18/18 (100)	OR=0,11 (0,01; 1,97)^	-
<b>Wnioski Autorów badania: u pacjentów w umiarkowanym lub ciężkim stanie stosowanie kortykosteroidów może wiązać się z dłuższym czasem hospitalizacji.</b>						

^ obliczenia własne Agencji; ^^ wyniki z publikacji



**Tabela 27. Opis metodyki i wyników badania Shang 2020 – glikokortykosteroidy**

Shang 2020						
The treatment and outcomes of patients with COVID-19 in Hubei, China: a multicentered, retrospective, observational study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Retrospektywne badanie kohortowe, wieloośrodkowe</p> <p>Czas trwania badania: 27.12.2019 do 17.02.2020 r.</p> <p>Analiza dla subpopulacji stosującej kortykosteroidy, wśród osób które przeżyły</p>	<p>N= 416</p> <p>Pacjenci z COVID-19. Podział na populacje ze względu na nasilenie choroby: ciężki lub krytyczny stan lub inny niż ciężki/krytyczny stan.</p> <p>Stan ciężki lub krytyczny / pozostałe stany</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek, mediana (IQR): 50 (38-60) / 46 (33-56);</li> <li>- mężczyźni: 55% / 39%;</li> <li>- choroby współistniejące: 50% / 23%;</li> <li>- liczba dni od wystąpienia objawów do hospitalizacji, mediana (IQR): 9 (6-11) / 6 (4-8);</li> <li>- czas hospitalizacji, mediana (IQR): 12 (9-16) / 10 (7-13).</li> </ul> <p>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></p>	<p>Ni= 76/226 pacjentów w stanie innym niż ciężki/krytyczny oraz 77/139 pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym stosowało kortykosteroidy</p> <p>Glikokortykosteroidy: (prednizon, metyloprednizolon, deksametazon)</p> <p>Dawka mg/d, mediana (IQR) – stan ciężki/krytyczny: 38,7 (29,7-46,2), stan inny niż ciężki/krytyczny: 40 (34,2-40); SoC</p>	<p>Nk= 150/226 pacjentów w stanie innym niż ciężki/krytyczny oraz 62/139 pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym nie stosowało glikokortykosteroidów</p> <p>SoC (m.in. LPV/RTV, oseltamivir, arbidol, interferon, antybiotyki)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak możliwości porównania charakterystyki wyjściowej pacjentów leczonych i nieleczonych kortykosteroidami – przedstawiona charakterystyka pacjentów dotyczy wszystkich pacjentów w analizowanych stanach bez względu na stosowane leczenie;</li> <li>- Celem badania nie była analiza efektu terapeutycznego stosowania kortykosteroidów.</li> </ul>		
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas leczenia, dni (IQR)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
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	-
<b>Wnioski Autorów badania: stosowanie kortykosteroidów wydłuża czas hospitalizacji zarówno u pacjentów w stanie ciężkim/krytycznym jak i w pozostałych stanach w przebiegu COVID-19.</b>						

**Tabela 28. Opis metodyki i wyników badania pierwotnego Lu 2020 – glikokortykosteroidy**

Lu 2020							
Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia			
<p><b>A:</b> Badanie retrospektywne kohortowe</p> <p><b>B:</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.</p> <p>Kraj: Chiny</p>	<p>N=244</p> <p>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 ≥ 20 lat, wcześniejsza terapia przeciwwirusowa.</p> <p><b>Badanie A:</b> N<sub>A</sub>=244</p> <p>Mediana wieku (IQR) = 62 (50-71) lat</p> <p>Mężczyźni: 52%; Duszność: 60%; ARDS: 36%</p> <p><u>Różnice w charakterystyce ocenianych grup (KS vs no-KS):</u> - u pacjentów z grupy KS częściej występowały zaburzenia funkcji narządów</p> <p><b>Badanie B:</b> N<sub>B</sub>=62</p> <p>Uwzględniono 31 par pacjentów dobranych na podstawie wyniku <i>propensity score matching</i> dla zidentyfikowanych potencjalnych czynników zakłócających. W dobranych parach uzyskano zrównoważony rozkład charakterystyk pacjentów (p&gt;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>Brak leczenia GKS</p>	<p>– Retrospektywna analiza dokumentacji medycznej;</p> <p>– Brak szczegółowych wyników dla liczby zdarzeń</p>			
		<p>Wszyscy pacjenci otrzymali leczenie przeciwwirusowe (m.in.:oseltamiwir, - arbidol, lopinawir/rytonawir, gancyklowir; interferon alfa)</p>				<b>Badanie A</b>	
		Ni=151	Nk=93			<b>Badanie B</b>	
		Ni=31	Nk=31				
Wyniki							
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	OR (95%CI) / p	Parametr bezwzględny		
Badanie A							
Śmiertelność	28 dni**	bd	bd	1,05 (0,15; 7,46) ^	-		
Badanie B							
Śmiertelność, n (%)	28 dni**	12/31 (39%)	5/31 (16%)	3,28 (0,99; 10,89)#; p=0,17^^	-		
<p><b>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</b></p>							

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

**Tabela 29. Opis metodyki i wyników badania Majmundar 2020 – glikokortykosteroidy**

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	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 <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (PF ) <300, jeśli gazometria krwi tętnicznej dostępna lub SpO <sub>2</sub> / Fio <sub>2</sub> (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 glikokortykoidów w przebiegu innych chorób, 4) bezpośrednie przyjęcie na OIOM, 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, mediany dawki 80 mg (IQR, 60-107) metyloprednizolonu lub jego ekwiwalentu. + SoC	Nk= 145 pacjentów  Brak stosowania glikokortykosteroidów +SoC	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Istotne statystycznie różnice w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów;</li> <li>– 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&lt;0,001);</li> <li>– Brak szczegółowych informacji dotyczących stosowanego leczenia standardowego;</li> <li>– Brak informacji o utracie pacjentów z grupy badanej i kontrolnej w analizie dla poszczególnych punktów końcowych;</li> <li>– Badanie przeprowadzone w jednym ośrodku;</li> <li>– Publikacja typu <i>pre-print</i></li> </ul>	
	Wiek, lata (sd)	58,7 (13,35)	57,18 (16,81)		
	Mężczyźni (%)*	(86,7)	(69,97)		
	Otyłość*	(46,8)	(30,5)		
	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , mediana (IQR)*	136,4 (65,2-218,97)	261,9 (219,0-280,95)		
	SpO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> , 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
Przeniesienie na OIOM, intubacja lub zgon, n (%) N=202	Średni czas trwania leczenia 5 dni (IQR, 4-7)	13/58 (22,41%)	54/144 (37,5%)	<b>HR=0,15 (0,07; 0,33)<sup>^</sup></b> <b>HR=0,45 (0,24; 0,82)<sup>^^</sup></b>	-
Wypis ze szpitala, n (%) N=191		47/55 (85,45%)	102/136 (75%)	<b>HR=3,65 (2,20; 6,06)<sup>^</sup></b> HR=1,17 (0,83; 1,65) <sup>^^</sup>	-
Zgon, n (%) N=191		8/55 (14,55%)	34/136 (25%)	HR 0,53; (0,22; 1,31) <sup>^</sup> HR=0,62 (0,29; 1,35) <sup>^^</sup>	-
Intubacja, n (%) N=200		11/58 (18,97%)	36/142 (25,35%)	<b>HR=0,31 (0,14; 0,70)<sup>^</sup></b> HR=0,66 (0,33; 1,29) <sup>^^</sup>	-
Przeniesienie na OIOM, n (%) N=202		12/58 (20,69%)	47/144 (32,64%)	<b>HR=0,16 (0,07; 0,34)<sup>^</sup></b> <b>HR=0,49 (0,26; 0,93)<sup>^^</sup></b>	-
Długość hospitalizacji, dni (IQR) =191		9 (6-17)	7 (5-13)	-1,06 (-4,26; +2,14) p=0,52 <sup>^</sup> 1,15 (-1,61; +3,92) p=0,41 <sup>^^</sup>	-
<b>Stosowanie kortykosteroidów u pacjentów z COVID-19 nieprzebywających na OIOM, u których wystąpiła komplikacja ostrej hipoksemicznej niewydolności oddechowej, obniżyło ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego tj. konieczności przeniesienia na OIOM, intubacji lub zgonu.</b>					

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

**Tabela 30. Opis metodyki i wyników badania Li 2020 – glikokortykosteroidy**

Li 2020							
Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan							
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej;</li> <li>– Brak danych na temat liczby pacjentów stosujących wysokie i niskie dawki kortykosteroidów oraz liczby zdarzeń;</li> <li>– Krótki czas trwania badania;</li> <li>– Celem badania była analiza czynników ryzyka a nie skuteczności leczenia;</li> <li>– Badanie jednoośrodkowe</li> </ul>			
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas leczenia	Interwencja		Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon w trakcie hospitalizacji	Stan ciężki (n=279)	Mediana: 4 dni	Wysokie dawki	bd	bd	3,5 (1,8; 6,9) <sup>^</sup> / 3,32 (1,85; 5,97) <sup>^^</sup>	-
			Niskie dawki	bd	bd	1,26 (0,61; 2,58) <sup>^</sup> / 1,07 (0,57; 2,01) <sup>^^</sup>	-
<b>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.</b>							

\*obliczenia własne Agencji; <sup>^</sup> wynik skorygowany; <sup>^^</sup> wynik nieskorygowany

**Tabela 31. Opis metodyki i wyników badania Zhou 2020 – glikokortykosteroidy**

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	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., 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nie podano dawkowania stosowanych terapii;</li> <li>– Nie podano czasu obserwacji pacjentów;</li> <li>– Nie przeprowadzono stratyfikacji np. wg rodzaju i dawek GKS;</li> <li>– Brak danych umożliwiających porównanie charakterystyk wyjściowych pacjentów z grupy badanej i kontrolnej;</li> <li>– Niejednoznaczny sposób prezentacji wyników</li> </ul>	
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Zgon [n/N], (%)	bd	26/57 (45,6)	31/134 (23,1)	<b>2,79 (1,44; 5,38)*</b>	-
<b>Wnioski Autorów badania mówią, że nie ma dowodów na korzyści płynące ze stosowania glikokortykosteroidów u dorosłych pacjentów z COVID-19.</b>					

\* obliczenia własne Agencji

**Tabela 32. Opis metodyki i wyników badania Sanz Herrero 2020 – metyloprednizolon + tocilizumab**

Sanz Herrero 2020					
Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	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, SpO2<92, wysoki poziom ferrytyny, tachypnea	Ni= 56 pacjentów  Metyloprednizolon (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)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Nierównomierne rozłożenie pacjentów w grupie badanej i kontrolnej;</li> <li>– Różnice w wyjściowej charakterystyce pacjentów z porównywanych grup, w grupie kontrolnej istotnie statystycznie więcej pacjentów stosowało interferon beta;</li> <li>– Krótki czas trwania badania;</li> <li>– Badanie jednoośrodkowe</li> </ul>	
	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 (95% CI) / p	Parametr bezwzględny
Zgon, n (%)	bd	11/56 (19,6)	10/16 (62,5)	<b>HR=0,20 (0,08; 0,47)*</b> <b>OR=0,15 (0,05; 0,49)^</b>	-
Długość hospitalizacji, dni		17,5 (15-20)	12,6 (3,5-22,5)	<b>p=0,028*</b>	-
Długość hospitalizacji u osób które przeżyły, dni		18,8 (15,5-21)	23,2 (16,5-28,3)	p=0,091*	-
Przyjęcie na OIOM, n (%)		31/56 (55,4)	12/16 (75)	OR=0,41 (0,12; 1,44)^ /	-
Czas eliminacji wirusa (u osób które przeżyły), n (%)		19,5 (13,4-28)	21,5 (16-30,3)	p=0,713*	-
<b>Wnioski: U pacjentów stosujących zmaksymalizowane leczenie, szczególnie w cięższym stanie, stosowanie kortykosteroidów może pozytywnie wpływać na przeżycie pacjentów.</b>					

\* dane z publikacji; ^ obliczenia własne Agencji

**Tabela 33. Opis metodyki i wyników badania Rubio - Rivas 2020 – glikokortykosteroidy + tocilizumab**

Rubio - Rivas 2020						
Beneficial Effect of Corticosteroids in Preventing Mortality in Patients Receiving Tocilizumab to Treat Severe COVID-19 Illness						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Badanie jednośrodkowe, obserwacyjne, retrospektywne Kraj: Hiszpania</p> <p>Okres trwania badania: 17.03-7.04.2020</p>	<p>N=1092 pacjentów (z czego 186 przyjmowało tocilizumab ± glikokortykosteroidy)</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z COVID-19 w stanie ciężkim</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> wiek ≥ 18 lat, stan hiperzapałny, hospitalizacja z powodu ciężkiego zapalenia płuc, potwierdzony w RT-PCR na podstawie wymazu z nosa lub gardła COVID-19</p> <p>Charakterystyka pacjentów (ogółem): Wiek, lata (SD) – 64,3 (13); Mężczyźni – 64,9%; Choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze – 24,2%; cukrzyca – 24,2%; hiperlipidemia – 45,2%; POChP – 4,3%; astma – 3,8%; przewlekła niewydolność serca – 3,8%</p>	<p>N=156 GKS + tocilizumab</p> <p>Brak usystematyzowanej dawki GKS; w zależności od lekarza stosowano GKS w dawce od 0,5 mg/kg/dobę do 250 mg i.v. 3 razy na dobę</p> <p>TOC podawano w postaci pojedynczego wlewu i.v. w dawce 400 mg (&lt;80kg) lub 600 mg (&gt;80kg). Jeśli wystąpiła częściowa lub niecałkowita odpowiedź kliniczna, dopuszczano drugi wlew TOC w dawce 400-600 mg po 12h lub trzeci po 24h</p>	<p>N=30 Tocilizumab</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Celem badania nie była analiza skuteczności GKS, ale ocena czynników ryzyka zgonu u pacjentów leczonych TOC, w skojarzeniu z GKS lub w monoterapii;</li> <li>– Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów z podziałem na chorych, którzy przyjmowali i nie przyjmowali GKS;</li> <li>– W przypadku GKS nie istniał protokół ich stosowania w ramach badania;</li> <li>– Nie można całkowicie wykluczyć niewielkich odchyień w standardowym postępowaniu klinicznym pacjentów z COVID-19 w wyniku reorganizacji szpitala;</li> <li>– Liczba pacjentów z COVID-19 z chorobą zakrzepowo-zatorową płuc i / lub zapaleniem mięśnia sercowego mogła zostać niedoszacowana, ponieważ objawy są trudne do ustalenia u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID19.</li> </ul>		
Wyniki						
Punkt końcowy		Okres obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny
Śmiertelność wewnątrzszpitalna (z dowolnych przyczyn), n/N (%)		30	27/156 (48)	12/30 (40)	0,26 (0,13; 0,56)	-
<b>Wnioski Autorów: Stosowanie GKS w skojarzeniu z tocilizumabem może wiązać się z redukcją śmiertelności u hospitalizowanych pacjentów z COVID-19 w stanie ciężkim.</b>						

**Tabela 34. Opis metodyki i wyników badania Keller 2020 – glikokortykosteroidy**

Keller 2020						
Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne, retrospektywne</p> <p>Okres trwania badania: 11.03-13.04.2020</p>	<p>N=1806</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z COVID-19 (włączając dzieci)</p> <p>Ponieważ nie można ocenić wyników śmiertelności wewnątrzszpitalnej i wewnątrzszpitalnej wentylacji mechanicznej u pacjentów nadal hospitalizowanych, uwzględniono tylko pacjentów, którzy zmarli lub zostali wypisani ze szpitala. Pacjenci, którzy zmarli lub zostali poddani wentylacji mechanicznej w ciągu pierwszych 48 godzin od przyjęcia, zostali wykluczeni, ponieważ zdarzenia końcowe wystąpiły przed możliwością leczenia glikokortykoidami.</p>	<p>n=140</p> <p>GKS podane w ciągu 48h od przyjęcia do szpitala</p>	<p>n=1666</p> <p>Brak terapii GKS</p>	<p>– Badanie jednoośrodkowe</p> <p>– Zmniejszenie wielkości próby z powodu włączenia pacjentów do badania w przypadku zgonu, wentylacji mechanicznej lub zwolnienia ze szpitala</p> <p>– Brak podanych szczegółowych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania, a także schematów dawkowania GKS</p>		
	Wiek (lata), średnia (SD)	61,7 ± 15,9	62,3 ± 17,9			
	Kobiety (%)	49,3	46,3			
	Choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	101 (72,1)			1187 (71,2)
		POChP	41 (29,3)			191 (11,5)
		Cukrzyca	65 (46,4)			767 (46)
		Choroba wieńcowa	31 (22,1)			325 (19,5)
		HIV	5 (3,6)			37 (2,2)
		Astma	53 (37,9)			291 (17,5)
		Reumatoidalne zapalenie stawów lub toczeń	16 (11,4)			25 (1,5)
	Schyłkowa niewydolność nerek / dializa	0 (0)	56 (3,4)			
Wcześniejsze stosowanie glikokortykoidów	17 (12,1)	66 (4)				
Wyjściowa saturacja <90%, n (%)	10 (7,1)	63 (3,8)				
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	GKS	Brak GKS	Parametr względny (CI) / p	Parametr bezwzględny
Śmiertelność lub konieczność wentylacji mechanicznej	Ogółem	bd	-	-	OR=1,13 (0,73; 1,75) aOR*=1,12 (0,67; 1,88)	-
	Przy CRP 0-9,9 mg/dL		-	-	<b>OR=2,64 (1,39; 5,03)</b> <b>aOR*=3,14 (1,52; 6,50)</b>	-
	Przy CRP 10-19,9 mg/dL		-	-	OR=1,03 (0,47; 2,23) aOR*=1,05 (0,46; 2,39)	-
	Przy CRP ≥20 mg/dL		-	-	<b>OR=0,23 (0,08; 0,7)</b> <b>aOR*=0,20 (0,06; 0,67)</b>	-
Śmiertelność			-	-	OR=1,13 (0,71; 1,80)	-



Keller 2020					
				adjOR*=1,20 (0,68; 2,10)	
Konieczność wentylacji mechanicznej		-	-	OR=1,55 (0,88; 2,73)	-
				adjOR*=1,34 (0,71; 2,52)	
<b>Wczesne zastosowanie GKS nie było związane ze spadkiem śmiertelności wewnętrzzszpitalnej bądź wentylacji mechanicznej. Terapia GKS pacjentów z początkowym CRP ≥20 mg/dl wiązała się z istotnie zmniejszonym ryzykiem zgonu lub wentylacji mechanicznej, z kolei zastosowanie GKS u pacjentów z CRP &lt;10 mg/dl wiązało się z istotnie zwiększonym ryzykiem zgonu lub wentylacji mechanicznej.</b>					

\* skorygowany OR (adjusted OR) - model skorygowany o wiek, rasę / pochodzenie etniczne, niską saturację, BMI, wynik Charlsona, nadciśnienie, przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, cukrzycę, chorobę wieńcową, astmę, chorobę reumatologiczną, HIV, wcześniejszą dializę, brak wcześniejszej intubacji / resuscytacji, wcześniejsze stosowanie glikokortykoidów, liczbę białych krwinek, płytek krwi, sodu, potasu, białka C-reaktywnego, D-dimer, kreatyniny, troponinę T, dehydrogenazę laktozową, ferrytynę, kinazę kreatynową, aminotransferazę asparaginianową, liczbę limfocytów, glukozę i prokalcytoninę.

Tabela 35. Opis metodyki i wyników badania Ma 2020 – glikokortykosteroidy

Ma 2020					
Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Wieloośrodkowe badanie retrospektywne</p> <p>Okres trwania badania: 23.02-8.03.2020</p>	<p>N=450 (82 w stanie ciężkim i 368 w stanie innym niż ciężki)</p> <p>Pacjenci z COVID-19 w stanie ciężkim (<i>severe</i>, S) lub innym niż ciężki (<i>nonsevere</i>, NS)*</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b> COVID-19 potwierdzony laboratoryjnie w oparciu o RT-PCR, objawy charakterystyczne dla COVID-19 – gorączka, kaszel, odkrztuszanie wydzieliny, duszność, ból mięśni, dreszcze, zmęczenie, ból głowy, ból w klatce piersiowej, przekrwienie spojówek lub błony śluzowej nosa, nudności, wymioty, biegunka, gorączka <math>\geq 37.3^{\circ}\text{C}</math></p> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b> wiek &lt;18 r.ż., brak szczegółów dotyczących leczenia podczas hospitalizacji</p> <p>Mediana czasu od rozpoczęcia objawów do rozpoczęcia leczenia GKS - 9 dni (IQR 6-11). Skumulowana dawka kortykosteroidów w całej populacji - 240,0 (IQR: 160,0–420,0) mg. Stwierdzono istotną różnicę w medianie skumulowanej dawki kortykosteroidów między grupą ciężką i nieciężką (340,0 vs. 200,0 mg, p &lt;0,001). Mediana dobowej dawki kortykosteroidów u wszystkich 126 pacjentów wynosiła 56,6 (IQR: 40,0–78,4) mg; grupa ciężka miała istotnie wyższą medianę dawki dobowej niż grupa nieciężka (61,5 vs 40,0 mg, p &lt;0,01).</p>	<p>Stan ciężki: N=62 Stan inny niż ciężki: N=64</p> <p>Mediana dziennej dawki: 56,6 mg, median 5 dni</p> <p>Dawki GKS były jednakowo przekształcane w metyloprednizolon, biorąc pod uwagę 4 mg metyloprednizolonu i 5 mg prednizolonu jako dawki równoważne</p> <p>Metyloprednizolon: 125/126 (99,2%); prednizon: 1/125 (0,8%)</p>	<p>Stan ciężki: N=20 Stan inny niż ciężki: N=304</p> <p>Brak leczenia GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Badanie retrospektywne;</li> <li>– Nie opisano powikłań infekcji bakteryjnych i grzybiczych, które związane były ze stosowaniem GKS z powodu braku dowodów na obecność patogenów we krwi lub płwocinie;</li> <li>– Ze względu na ograniczoną liczbę zgonów w badaniu, nie wykorzystano modelu logistycznego ani regresji Coxa do zbadania potencjalnych czynników związanych ze śmiertelnością w przypadku COVID-19;</li> <li>– Istotne różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami</li> </ul>	
	Wiek (lata), średnia (SD)	49,5 (39,0–61,0) / 54,5 $\pm$ 15,3	41,0 (32,0–50,0) / 64,5 $\pm$ 14,1		
	Mężczyźni (%)	53,1 / 58,8	48,0 / 60,0		
	Choroby współistniejące (stan inny niż ciężki / stan ciężki), n (%)	Jakiegokolwiek	19 (29,7) / 32 (51,6)		60 (19,7) / 17 (85,0)
		Nadciśnienie	12 (18,8) / 21 (33,9)		32 (10,5) / 10 (50,0)
		Cukrzyca	6 (9,4) / 13 (21,0)		21 (6,9) / 5 (25,0)
		Choroby serca	5 (7,8) / 7 (11,3)		7 (2,3) / 3 (15,0)
		Przewlekłe choroby wątroby	2 (3,1) / 3 (15,0)		6 (2,0) / 0
		Przewlekłe choroby nerek	0 / 0		0 / 1 (5,0)
		Choroby naczyniowo-mózgowe	5 (7,8) / 2 (3,2)		1 (0,3) / 3 (15,0)
POChP	2 (3,1) / 3 (4,8)	2 (0,7) / 3 (4,8)			
Inne terapie (stan inny niż ciężki / stan ciężki), n (%)	Leki przeciwwirusowe	64 (100,0) / 62 (100,0)	301 (99,0) / 20 (100,0)		
	Interferon	36 (56,3) / 43 (69,4)	195 (64,1) / 14 (70,0)		
	Lopinawir/rytonawir	47 (73,4) / 55 (88,7)	236 (77,6) / 13 (65,0)		
	Umifenowir	42 (65,6) / 32 (51,6)	42 (65,6) / 15 (75,0)		
	Rybawiryna	5 (7,8) / 5 (8,1)	13 (4,3) / 1 (5,0)		
Chlorochina	9 (14,1) / 3 (4,8)	30 (9,9) / 0			

Ma 2020									
		Antybiotykoterapia	51 (79,7) / 59 (95,2)	103 (33,9) / 12 (60,0)					
		Nieinwazyjna wentylacja mechaniczna	0 / 16 (25,8)	0 / 0					
		Inwazyjna wentylacje mechaniczna	0 / 9 (14,5)	0 / 1 (5,0)					
		ECMO	0 / 6 (9,7)	0 / 0					
Wyniki									
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	GKS		Brak GKS		Parametr względny (95%CI) / p		Parametr bezwzględny	
		S	NS	S	NS	S	NS		
Długość hospitalizacji, n, dni, mediana (IQR)	Przed dopasowaniem <sup>#</sup>	59 20,0 (13,0; 28,0)	64 19,0 (14,0; 25,0)	20 16,0 (11,0; 22,5)	304 12,0 (9,0; 17,0)	p=0,09 1	p<0,001	-	-
	<i>Propensity score 1:1 matching</i>	20 14,0 (11,3; 25,5)	60 19,0 (14,0; 25,0)	20 16,0 (11,0; 22,0)	60 11,5 (9,0; 17,0)	p=0,88 3	p<0,001	-	-
Czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR**, n, dni, mediana (IQR)	Przed dopasowaniem <sup>#</sup>	53 19,0 (16,0; 28,5)	63 20,0 (16,0; 26,0)	12 17,5 (13,0; 22,8)	244 17,0 (13,0; 22,0)	p=0,12 3	p=0,001	-	-
	<i>Propensity score 1:1 matching</i>	11 23,0 (16,0; 31,0)	55 20,0 (16,0; 25,0)	11 18,0 (13,0; 23,0)	55 17,0 (13,0; 22,0)	p=0,10 1	p=0,046	-	-
Zgon, n/N (%)	bd	3/62 (4,8)	0/64	0/20	0/304	OR=2,41 (0,12; 48,7) <sup>^</sup>	OR=4,72 (0,09;240) <sup>^</sup>	-	-
Antybiotykoterapia, n/N (%)		bd	bd	bd	bd	p<0,001	p<0,001	-	-
<b>W przypadku pacjentów w stanie innym niż ciężki, czas hospitalizacji i czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR u pacjentów z grupy kortykosteroidów były istotnie dłuższe (również po dopasowaniu) niż u pacjentów z grupy nieprzyjmującej GKS. Nie stwierdzono istotnej różnicy w długości hospitalizacji lub czasie do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR między dwiema grupami po uwzględnieniu parametrów wyjściowych, w tym wieku, płci i chorób współistniejących (p&lt; 0,05) u pacjentów z ciężką postacią COVID-19.</b>									

\* Ciężki przypadek COVID-19 definiowano jako duszność, częstość oddechów  $\geq 30$  / min, saturacja  $\leq 93\%$ , stosunek PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub>  $< 300$  i / lub nacieki płucne  $> 50\%$  pola płucnego w ciągu 24–48 godzin; krytyczny przypadek COVID-19 zdefiniowano jako pacjentów z niewydolnością oddechową, wstrząsem septycznym i / lub dysfunkcją / niewydolnością wielonarządową. Pacjenci spełniający definicję ciężkiego przypadku COVID-19 lub krytycznego przypadku COVID-19 zostali zakwalifikowani do grupy ciężkiej, w przeciwnym razie pacjenci zostali zaliczeni do grupy innej niż ciężka,

\*\* Czas od daty wystąpienia objawów do dnia, w którym dwa kolejne wymazy z gardła w odstępie ponad 24 godzin dały wynik negatywny i nie było późniejszego pozytywnego testu,

<sup>^</sup> obliczenia własne Agencji

NS – stan inny niż ciężki (*nonsevere*); S – stan ciężki (*severe*); # - dopasowanie ze względu na wiek, płeć, choroby współistniejące

Tabela 36. Opis metodyki i wyników badania Ruiz-Irastorza 2020 – metyloprednizolon

Ruiz-Irastorza 2020						
Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data.						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe</p> <p>Okres włączenia do badania: 01.03-30.04.2020</p> <p>Kraj: Hiszpania</p>	<p>N=242</p> <p>Hospitalizowani pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> COVID-19 potwierdzony przez TK i/lub RTG, pozytywny wynik testu RT-PCR;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak markerów stanu zapalnego przy przyjęciu do szpitala, zgon w ciągu pierwszego tygodnia od wystąpienia objawów, przyjęcie do szpitala po zakończeniu drugiego tygodnia, zgon z przyczyn niezwiązanych z zakażeniem COVID-19 lub przyjęcie bezpośrednio na Oddział Intensywnej Terapii.</p>	<p>n=61</p> <p>MTP podawany pulsacyjnie w 2. tygodniu od wystąpienia objawów (faza zapalna choroby) początkowo 1 mg/kg/dzień przez kilka dni, następnie w dawce 250 mg/dzień przez 3 dni</p> <p>SoC: hydroksychlorochina (5 dni), lopinawir/rytonawir (7-10 dni), betaferon, LMWH</p>	<p>n=181</p> <p>MTP podawany w innym czasie, niepulsacyjne podawane GKS lub brak GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Duża dysproporcja w liczebności porównywanych grup (3-krotnie więcej pacjentów w grupie kontrolnej);</li> <li>– Różnice pomiędzy porównywanymi grupami w charakterystyce wyjściowej pacjentów, szczególnie w zakresie ciężkości choroby i zastosowanego leczenia standardowego (w grupie interwencji więcej pacjentów przyjmujących HCQ, HPDcz, LPV/RTV oraz więcej pacjentów w cięższym stanie);</li> <li>– Pomimo, iż jako pierwszorzędowy punkt końcowy uznano czas do wystąpienia zgonu oraz czas do wystąpienia zgonu lub intubacji dotchawiczej nie zaprezentowano wyników odnoszących się do czasu a jedynie do liczby zdarzeń.</li> </ul>		
	Wiek (lata), średnia (SD)	65 (12,1)	64,2 (15,0)			
	Mężczyźni, %	65,6	60,8			
	SpO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , mediana (IQR)	332 (201)	432 (125)			
	Choroby współistniejące, %	Cukrzyca	14,8			23,2
		Nadciśnienie	54,1			46,4
		Przewlekła bronchopatia	23,0			26,5
		Otyłość	16,4			21,6
	Leczenie standardowe, %	Hydroksychlorochina	100			90,5
		Lopinawir/rytonawir	95			88
Betaferon		1,6	6,6			
HPDcz		98,3	91,26			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny HR (95%CI)	Parametr bezwzględny	
Zgon, n/N (%)	średnia: 17,9 (sd: 7,3)	4/61 (6,6)	18/181 (9,9)	aHR=0,35 (0,11; 1,06)	-	
Zgon lub intubacja dotchawicza, n/N (%)		6/61 (9,8)	25/181 (13,8)	<b>aHR=0,33 (0,13; 0,84)</b>	-	
<b>Wnioski Autorów: MTP stosowany w drugim tygodniu występowania choroby skutecznie poprawia rokowanie u pacjentów z zapaleniem płuc COVID-19 z cechami aktywności zapalnej i pogorszeniem oddychania wchodzącym w drugi tydzień choroby.</b>						

HCQ – hydroksychlorochina; HPDcz – heparyna drobnocząsteczkowa; MTP – metyloprednizolon; aHR – adjusted HR; ^ obliczenia własne Agencji;

**Tabela 37. Opis metodyki i wyników badania Yang 2020 – metyloprednizolon**

Yang 2020						
The role of methylprednisolone on preventing disease progression for hospitalized patients with severe COVID-19.						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe  Okres włączenia do badania: 01.01-07.03.2020  Kraj: Chiny	N=175 Hospitalizowani pacjenci z ciężkim przebiegiem COVID-19. <u>Kryteria włączenia:</u> pozytywny wynik testu RT-PCR na obecność SARS-CoV-2; diagnoza COVID-19 zgodnie z definicją WHO*; ciężki przebieg COVID-19 (spełnienie przynajmniej 1 kryterium spośród następujących: a) wskaźnik oddechowy $\geq 30/\text{min}$ ; b) spoczynkowe $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ; c) wskaźnik $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ ( $1 \text{ mmHg} = 0,133 \text{ kPa}$ ). <u>Kryteria wykluczenia:</u> bd	n=140  MTP 50-80 mg/ dzień	n=35  brak stosowania MTP	– Brak kryteriów wykluczenia pacjentów z badania; – Brak charakterystyki pacjentów w podziale na stosowanie i niestosowanie MTP – porównanie charakterystyki przedstawiono jedynie w podziale na grupy pacjentów z progresją choroby i poprawą stanu klinicznego; – Brak informacji o terapiach stosowanych w ramach opieki standardowej; – Niepełne raportowanie dla liczby zdarzeń w populacji ogólnej, bez podziału na subpopulacji wg wieku; – Znaczne różnice w liczebnościach porównywanych grup; – Brak informacji o okresie obserwacji.		
	Wiek (lata), mediana (IQR)	57 (42-69)				
	Mężczyźni, %	60,6				
Wyniki						
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95%CI)	Parametr bezwzględny
Zgon, n/N (%)	Populacja <65 r.ż.	bd	6/90 (6,7)	6/20 (30,0)	<b><math>\wedge 0,17</math> (0,05; 0,59)</b>	-
	Populacja $\geq 65$ r.ż.		26/50 (52)	10/15 (76,9)	$\wedge 0,54$ (0,16; 1,81)	-
Progresja choroby ze stanu ciężkiego do stanu krytycznego**, n/N (%)	Populacja ogólna		bd	bd	<b><math>\wedge 0,05</math> (0,02; 0,17)</b>	-
	Populacja <65 r.ż.		38/90 (42,2)	18/20 (90,0)	<b><math>\wedge 0,08</math> (0,02; 0,37)</b>	-
	Populacja $\geq 65$ r.ż.		34/50 (68,0)	13/15 (86,7)	$\wedge 0,33$ (0,07; 1,62)	-
<b>Wnioski Autorów: średnie dawki MTP mają pozytywny efekt terapeutyczny u pacjentów z ciężkim przebiegiem COVID-19 w wieku poniżej 65 r.ż.</b>						

MTP – metyloprednizolon;  $\wedge$  obliczenia własne Agencji; \* WHO, Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected: interim guidance; 31.01.2020; \*\* krytyczny przebieg – spełnienie przynajmniej 1 kryterium spośród następujących: a) niewydolność oddechowa wymagająca mechanicznej wentylacji; b) wstrząs; c) stan wymagający opieki na Oddziale Intensywnej Terapii.

**Tabela 38. Opis metodyki i wyników badania Wei 2020 – metyloprednizolon**

Wei 2020					
Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19.					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
Badanie obserwacyjne retrospektywne, jednośrodkowe  Okres włączenia do badania: 03.01-16.03.2020  Kraj: Chiny	N=566, analiza dla 307 osób w starszym wieku (≥ 60 lat). Hospitalizowani pacjenci z COVID-19. Kryteria włączenia: bd Kryteria wykluczenia: bd	n=127  MTP 40-80 mg/ dzień przez 5-7 dni	n=180  brak stosowania MTP	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Brak kryteriów włączenia / wykluczenia pacjentów z badania;</li> <li>- Brak charakterystyki pacjentów w podziale na stosowanie i niestosowanie MTP – porównanie charakterystyki przedstawiono jedynie w podziale na kategorie wiekowe pacjentów;</li> <li>- Badanie zaprojektowane w celu oceny wpływu cech klinicznych i objawów COVID-19 na uzyskiwane wyniki leczenia w podziale na trzy kategorie wiekowe pacjentów, a nie w celu porównania wpływu stosowania GKS na uzyskiwane efekty terapeutyczne;</li> <li>- wyniki w zakresie wskaźnika zgonów zaprezentowano wyłącznie dla najstarszej kategorii wiekowej;</li> <li>- Brak szczegółowych informacji o terapiach stosowanych w ramach opieki standardowej;</li> <li>- Brak danych o liczbie zdarzeń na podstawie których wykonano obliczenia w zakresie wskaźnika zgonów;</li> <li>- Brak informacji o okresie obserwacji.</li> </ul>	
	Wiek (lata), mediana (IQR)	69 (65-76)			
	Mężczyźni, %	49,8			
	Ciężki przebieg COVID-19, n (%)	250 (82,7)			
Wyniki					
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	Interwencja	Kontrola	Parametr względny OR (95%CI)	Parametr bezwzględny
Zgon, n/N (%)	bd	bd	bd	<b>3,99 (2,16; 7,38)</b>	-
<b>Wnioski Autorów: Należy zachować szczególną ostrożność w stosowaniu GKS u starszych pacjentów.</b>					

MTP – metyloprednizolon;

**Tabela 39. Opis metodyki i wyników badania Ramiro 2020 – metyloprednizolon ± tocilizumab**

Ramiro 2020					
Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study.					
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Badanie prospektywne z retrospektywną grupą kontrolną</p> <p>Włączenie pacjentów: 1. Grupa badana – od 1.04.2020 2. Grupa kontrolna – 7-31.03.2020</p> <p>Wszyscy pacjenci przyjęci do Zuyderland Medical Center z powodu COVID-19 byli zarejestrowani w ZuydErLand COVID-19 registry (ELVIS), z którego można było pobrać dane demograficzne, objawy kliniczne i objawy w chwili zgłoszenia.</p>	<p>N= 86 (+ 86 pacjentów dopasowanych względem płci i wieku)</p> <p>Pacjenci z ciężkim zespołem burzy cytokinowej (ang. <i>cytokine storm syndrome</i>, CSS) wywołanej COVID-19 ***</p>	<p>N = 86</p> <p>Glikokortykosteroidy (metyloprednizolon 250 mg w 1. dobie, 80 mg w 2-5 dobie) ± tocilizumab w ≥2 dniu w przypadku braku poprawy lub pogorszenia stanu układu oddechowego (8 mg/kg m.c.) – zastosowano u 37/86 (43%) pacjentów</p>	<p>N = 86</p> <p>Pacjenci nieprzyjmujący GKS</p> <p>Pacjentów włączono retrospektywnie z puli pacjentów (N=350) i dopasowano w stosunku 1:1 do pacjentów z grupy badanej według płci i wieku</p>	<p>– Badanie posiada retrospektywną grupę kontrolną;</p> <p>– Pacjenci otrzymywali jednocześnie inne terapie, np. chlorochinę;</p> <p>– Nieznaczne różnice w charakterystyce wyjściowej między poszczególnymi ramionami, np. w liczbie pacjentów z cukrzycą, biomarkerach czy zaburzeniach sercowo-naczyniowych.</p>	
	Wiek (lata), średnia (SD)	67 (12)	67 (11)		
	Mężczyźni (%)	79	79		
	Choroby współistniejące, n/N (%)	Nadciśnienie	19/86 (22%)		27/86 (31%)
		Cukrzyca	9/86 (11%)		23/86 (27%)
		Astma	7/86 (8%)		5/86 (6%)
		Nowotwory	4/86 (5%)		5/86 (6%)
		Choroby układu sercowo-naczyniowego	17/86 (20%)		11/86 (13%)
		Choroby naczyniowo-mózgowe	4/86 (5%)		6/86 (7%)
		POChP	10/86 (12%)		7/86 (8%)
		Niewydolność serca	2/86 (2%)		3/86 (3%)
		Arytmia	14/86 (16%)		5/86 (6%)
		Przewlekła choroba nerek	4/86 (5%)		7/86 (8%)
		Choroby autoimmunologiczne	9/86 (10%)		12/86 (14%)
	Inne terapie, n/N (%)	Tocilizumab	37/76 (43%)		0 (0%)
Heparyny drobnocząsteczkowe		78/86 (91%)	75/86 (87%)		
DOAC / NOAC		6/86 (7%)	2/86 (2%)		
Acenokumarol		2/86 (2%)	1/86 (1%)		
Chlorochina		66/86 (77%)	68/86 (79%)		
Antybiotyki		85/86 (99%)	86/86 (100%)		

Ramiro 2020							
	Rodzaj wsparcia tlenowego, n/N (%)	Tlenoterapia donosowa	41/86 (48%)	41/86 (48%)			
		Maska tlenowa z rezerwuarem	24/86 (28%)	25/86 (29%)			
		Wysokoprzepływową tlenoterapia	20/86 (23%)	7/86 (8%)			
		Mechaniczna wentylacja	1/86 (1%)	13/86 (15%)			
Wyniki							
Punkt końcowy		Czas obserwacji (dni)	GKS	Brak GKS	Parametr względny HR (CI) / p		Parametr bezwzględny
					Analiza jednoczynnikowa	Analiza wieloczynnikowa <sup>1</sup>	
Poprawa kliniczna, n/N <sup>2^</sup>	o 2 stopnie	bd	64/86	44/86	1,79 (1,20; 2,67)	2,31 (1,45; 3,68)	-
	o 1 stopnień		69/86	45/86	1,95 (1,33; 2,87)	2,26 (1,44; 3,54)	-
Śmiertelność wewnątrzszpitalna, n/N ^			14/86	41/86	0,35 (0,19; 0,65)	0,26 (0,13; 0,52)	-
Wentylacja mechaniczna, n/N ^			10/86	24/86	0,29 (0,14; 0,60)	0,22 (0,10; 0,52)	-
Niezależność od tlenoterapii, n/N ^			61/86	40/86	1,80 (1,19; 2,71)	2,36 (1,45; 3,83)	-
Czas trwania wentylacji mechanicznej u pacjentów, którzy przeżyli, dni <sup>^^</sup>			16,3 (11,9)	18,8 (10,2)	-2,57 (-12,08; 6,93)	-6,83 (-21,45; 7,79)	-
Czas trwania hospitalizacji u pacjentów, którzy przeżyli, dni <sup>^^</sup>			10,8 (6,8)	15,9 (12,7)	-5,23 (-8,99; -1,46) / p=0,58	-6,65 (-10,93; -2,37) / p=0,0196	-
Zakażenie bakteryjne podczas hospitalizacji, n/N		8/86	7/86	OR=1,16 (0,40; 3,35)#		-	
<b>Wnioski: Pacjenci leczeni GKS +/- TOC mieli o 79% większe prawdopodobieństwo osiągnięcia poprawy klinicznej o min. 2 stopnie w skali WHO, 65% mniejszą śmiertelność wewnątrzszpitalną i 71% mniejsze ryzyko inwazyjnej wentylacji mechanicznej. Wyniki potwierdza wykonana analiza wieloczynnikowa. Strategia leczenia obejmująca cykl terapii dużymi dawkami metyloprednizolonu, a następnie w razie potrzeby tocilizumabu, może wiązać się z poprawą kliniczną układu oddechowego, zmniejszyć śmiertelność wewnątrzszpitalną i prawdopodobieństwo inwazyjnej wentylacji mechanicznej w CSS związanym z COVID-19.</b>							

\* CSS zdefiniowano jako gwałtowne pogorszenie czynności oddechowej (saturacja  $\leq 94\%$  lub tachypnoea  $> 30/\text{min}$ ) oraz wzrost co najmniej dwóch z trzech biomarkerów (białko C-reaktywne  $> 100 \text{ mg/l}$ ; ferrytyna  $> 900 \mu\text{g/l}$ ; D- dimer  $> 1500 \mu\text{g/l}$ ); \*\* Rozpoznanie COVID-19 obejmowało obecność objawów klinicznych sugerujących COVID-19 w połączeniu z dodatnim wynikiem testu PCR w kierunku SARS-CoV-2 lub wynikiem CT klatki piersiowej COVID-19 na poziomie 4 lub 5 w ramach COVID-19 CT Classification (CO-RADS) ^ wyniki na podstawie modelu regresji Coxa; ^^ wyniki na podstawie modelu regresji liniowej; # obliczenia własne Agencji

<sup>1</sup> Wyniki dostosowano do wieku, płci, BMI, statusu palenia, nadciśnienia, cukrzycy, chorób układu krążenia i arytmii

<sup>2</sup> Poprawę kliniczną zdefiniowano jako zmianę w 7-punktowej skali zatwierdzonej przez WHO dla badań z udziałem pacjentów z ciężkim pogrypowym zapaleniem płuc (1 – pacjent niehospitalizowany, mogący wznowić codzienne czynności; 7 - zgon) lub wypis ze szpitala. W badaniu posłużono się skalą 2-7, ponieważ nie badano, czy wypisani pacjenci są w stanie wrócić do normalnych zajęć DOAC - bezpośrednio doustne antykoagulanty; NOAC - doustne leki przeciwkrzepliwie niebędące antagonistami witaminy K.



**Tabela 40. Opis metodyki i wyników badania Hu 2020 – glikokortykosteroidy**

Hu 2020						
Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Jednośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne</p> <p>Okres trwania badania: 14.01-9.02.2020</p>	<p>N=308 - ze względu na niekompletne dane z okresu obserwacji, do analizy kolejnych wyników włączono łącznie 104 pacjentów, w tym 58 pacjentów z potwierdzonym COVID-19 i 46 zdiagnozowanych klinicznie.</p> <p>Pacjenci z zapaleniem płuc spowodowanym COVID-19</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> pacjenci z &lt;2 wizytami ambulatoryjnymi lub &lt;3 dniami leczenia ambulatoryjnego</p> <p>Terapię GKS rozpoczęto średnio 7 (IQR 6-10) dni od początku choroby, mediana całkowitej równoważnej dawki GKS wynosiła 200 (160-280) mg, a mediana czasu leczenia wynosiła 6 ( IQR, 4-8) dni</p>	<p>n=216 (przeanalizowano wyniki 86 pacjentów)</p> <p>Niskie dawki GKS (ekwiwalent MTP 0,75–1,5 mg/kg/d):</p> <p>-Metylprednizolon (84/86 [97,7%])</p> <p>-Prednizolon (15/86 [17,4%])</p>	<p>n=92 (przeanalizowano wyniki 18 pacjentów)</p> <p>Brak GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Różnice w charakterystyce wyjściowej populacji, np. w zakresie wieku (pacjenci w ramieniu przyjmującym GKS byli istotnie starsi) czy saturacji (niższa saturacja u pacjentów przyjmujących GKS);</li> <li>– Retrospektywny charakter badania;</li> <li>– U części pacjentów nie są dostępne wszystkie dane dot. leczenia;</li> <li>– W momencie składania manuskryptu część pacjentów była nadal hospitalizowana, co utrudnia określenie prognostycznych czynników ryzyka;</li> <li>– Brak podanego szczegółowego schematu podawania interwencji oraz równocześnie stosowanych innych terapii.</li> </ul>		
	Wiek (lata), średnia (SD)	54 (44–63)	48 (39–60)			
	Kobiety (%)	52,8	53,3			
	Stopień ciężkości choroby, n (%)	Ogólny (general)	195 (90,3)			89 (96,7)
		Ciężki	21 (9,7)			3 (3,3)
	Choroby współistniejące, n (%)	Cukrzyca	20 (9,3)			3 (3,3)
		Nadciśnienie	31 (14,4)			8 (8,7)
		Gruźlica płuc	8 (3,7)			6 (6,5)
		Choroba sercowo-naczyniowa	4 (1,9)			3 (3,3)
		POChP	3 (1,4)			1 (1,1)
Saturacja (%), mediana (IQR)	96 (95–98)	7 (96–98)				
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	GKS	Brak GKS	Parametr względny OR (95%CI)	Parametr bezwzględny	
Wyleczenie, n/N (%)	bd	73/86 (84,9)	15/18 (83,3)	OR=1,12 (0,29; 4,43)^	-	
Częstość wizyt, mediana (IQR)		7 (5–8)	5 (4–6)	p=0,06	-	
Czas trwania konsultacji (ang. duration of consultation) (dni), mediana (IQR)		17 (12–32)	20 (13–30)	p=0,73	-	
Czas trwania gorączki (dni), mediana (IQR)		8 (7–11)	8 (6–11)	p=0,19	-	
Czas powrotu temperatury ciała do normy (dni), mediana (IQR)		4 (2–7)	5 (2–6)	p=0,68	-	
Czas od pierwszego TK do wykrycia progresji radiologicznej (dni), mediana (IQR)		4 (3–6)	3 (3–4)	p=0,53	-	
Czas od progresji radiologicznej do wykrycia wchłaniania płucnego (ang. pulmonary absorption) (dni), mediana (IQR)		6 (4–9)	6 (5–6)	p=0,77	-	
Czas od pierwszego TK do wykrycia wchłaniania płucnego (ang. pulmonary absorption) (dni), mediana (IQR)		11 (9–14)	11 (8–15)	p=0,87	-	

Hu 2020						
Czas od rozpoczęcia terapii do wykrycia zmian resztkowych w płucach (dni), mediana (IQR)			26 (22–27)	20	N/A	-
Uzyskanie ujemnego wyniku w RT-PCR, n/N (%)		bd	86/86 (100)	18/18 (100)	OR=4,67 (0,09; 243)^	-
Czas do uzyskania ujemnego wyniku RT-PCR (dni), mediana (IQR)		-	18 (15–23)	20 (18–23)	p=0,55	-
Zdarzenia niepożądane	Wzrost poziomu glukozy	-	19/86 (22,1)	2/18 (11,1)	OR=2,27 (0,48; 10,75)^	-
	Hipokaliemia		21/86 (24,4)	3/18 (16,7)	OR=1,62 (0,43; 6,13)^	-
<b>W porównaniu z grupą leczoną bez glikokortykoidów terapia glikokortykoidami nie wpłynęła istotnie na przebieg kliniczny zapalenia płuc COVID-19, w tym badania obrazowe i czas do uzyskania ujemnego wyniku w PCR. Terapia GKS nie miała także istotnego wpływu na wyleczenie ani zdarzenia niepożądane w przebiegu zapalenia płuc wywołanego przez COVID-19.</b>						

^ obliczenia własne Agencji; bd – brak danych

**Tabela 41. Opis metodyki i wyników badania Li 2020b – glikokortykosteroidy**

Li 2020b						
Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study						
Metodyka	Populacja	Interwencja	Kontrola	Ograniczenia		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne z wykorzystaniem propensity score matching;</p> <p>Okres trwania badania: 20.01-06.07.2020</p> <p>Kraj: Chiny</p>	<p>N=475</p> <p>Pacjenci hospitalizowani z zapaleniem płuc związanym z COVID-19 w stanie innym niż ciężki</p> <p>Kryteria włączenia: COVID-19 potwierdzony testem RT-PCR, zapalenie płuc (potwierdzone w TK), wiek: ≥16 lat</p> <p>Kryteria wykluczenia: poważny stan wymagający natychmiastowego przyjęcia do OIOM, przyjmowanie GKS po progresji choroby do ciężkiej postaci, brak potwierdzenia zapalenia płuc w obrazie TK</p>	<p>n=55</p> <p>wczesne podanie, niska dawka, krótki cykl leczenia; MTP i.v.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40 mg/d x5 dni – n=13;</li> <li>• 40 mg/d x3 dni – n=17;</li> <li>• 20 mg/d x5 dni – n=9;</li> <li>• 20 mg/d x3 dni – n=11</li> </ul> <p>Prednizon: przez 3 dni p.o.- 5 pacjentów</p>	<p>n=420</p> <p>brak terapii GKS</p>	<p>– Różnice w charakterystykach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami</p> <p>– Decyzje o włączeniu GKS, jak również o dawce i czasie trwania leczenia, były podejmowane w oparciu o opinie 5 ekspertów (selektywna ocena)</p> <p>– Wyniki obarczone niepewnością i wymagają potwierdzenia w badaniu z randomizacją</p> <p>– Do badania nie włączano dzieci</p>		
	Wiek w latach, mediana	59 (46–68)*	40 (31–55)			
	Mężczyźni	33 (60)	225 (53,6)			
	Propensity score	0,12 (0,10–0,15)*	0,05 (0,03–0,08)			
	Saturacja, %, mediana	95 (94–97)*	97 (96–98)			
	FiO2, %, mediana	41 (33–41)*	33 (33–33)			
	Choroby współistniejące, n (%)	Nadciśnienie	19 (34,5)*			63 (15)
		Cukrzyca	6 (10,9)			31 (7,4)
		Przewlekła choroba serca	3 (5,5)			11 (2,6)
		Przewlekła choroba wątroby	1 (1,8)			8 (1,9)
	Leczenie przeciwwirusowe, n (%)	Przewlekła choroba płuc	1 (1,8)			6 (1,4)
		Tymozyna-α	46 (83,6)*			114 (27,1)
		Hydroksychlorochina	3 (5,5)*			150 (35,7)
		Arbidol	35 (63,6)*			100 (23,8)
	Lopinawir / rytonawir	31 (56,4)*	79 (18,8)			
	Emtrycytabina / tenofowir	0	12 (2,9)			
Wyniki						
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	GKS	Brak GKS	Parametr względny (CI)	Parametr bezwzględny	
Rozwinięcie ciężkiej postaci choroby, n (%)		7 (12,7)	1 (1,8)	<b>OR=61,1 (7,36; 507)^</b>	-	
Zgon, n (%)		1 (1,8)	0	OR=23,15 (0,93; 575)^	-	
Czas trwania gorączki w dniach, mediana		5 (4–7)	3 (1–5)	<b>p&lt;0,001</b>	-	
Czas do uzyskania ujemnego RT-PCR w dniach, mediana		18 (13–21)	11 (8–16)	<b>p&lt;0,001</b>	-	
Długość hospitalizacji w dniach, mediana		23 (17–28)	15 (12–20)	<b>p&lt;0,001</b>	-	

Li 2020b					
Antybiotykoterapia, n (%)		49 (89,1)	13 (23,6)	OR=255,68 (92,9; 703)^ / p<0,001	-
Stosowanie ≥2 antybiotyków, n (%)		21 (38,2)	7 (12,7)	OR=36,44 (14,46; 91,82)^ / p=0,002	-
Leczenie przeciwgrzybicze, n (%)		4 (7,3)	0	OR=73,49 (3,9; 1384)^ / p=0,042	-
<b>Wnioski Autorów: U dorosłych pacjentów z łagodnym zapaleniem płuc wywołanym przez COVID-19 wczesne, krótkotrwałe leczenie niskimi dawkami GKS wiązało się z gorszymi wynikami - dłuższy czas trwania gorączki, dłuższy czas do ujemnego wyniku RT-PCR oraz dłuższy czas hospitalizacji. Uzyskane wyniki nie potwierdzają zasadności stosowania GKS w analizowanej populacji chorych.</b>					

\*p<0,001 (vs grupa kontrolna); ^ obliczenia własne Agencji; MTP – metyloprednizolon; i.v. – podanie dożylnie

Tabela 42. Opis metodyki i wyników badania Rodríguez-Bano 2020 – glikokortykosteroidy

Rodríguez-Bano 2020								
Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19)								
Metodyka	Populacja	Interwencja 1	Interwencja 2	Interwencja 3	Interwencja 4	Kontrola	Ograniczenia	
<p>Wieloośrodkowe retrospektywne badanie kohortowe na populacji hiszpańskiej</p> <p>Włączenie pacjentów: 2.02-31.03.2020</p> <p>Obliczono oszacowania skorygowane o wynik skłonności przy użyciu regresji Coxa (w razie potrzeby regresji logistycznej).</p>	<p>N = 778</p> <p>Pacjenci z COVID-19 i hiperzapaleniem.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> COVID-19 potwierdzony w RT-PCR na podstawie wymazu z nosogardła lub próbki z dolnych dróg oddechowych, spełnione <math>\geq 1</math> kryterium kliniczne (<math>T &gt; 38^{\circ}\text{C}</math>, wspomaganie tlenowego do uzyskania saturacji <math>&gt; 92\%</math>) i 1 laboratoryjne (ferrytyna <math>&gt; 2000</math> ng/ml lub wzrost <math>&gt; 1000</math> ng/ml od przyjęcia, D-dimery <math>&gt; 1500</math> mg/ml (lub podwojone w ciągu 24 h), IL6 <math>&gt; 50</math> pg/ml.) wskazujące na stan hiperzapalny.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> wentylacja mechaniczna w dniu 0, wystąpienie 1-rzędowego punktu końcowego <math>\leq 2</math> dnia, wcześniejsze stosowanie ogólnoustrojowych GKS, TOC, innych immunomodulatorów, leczenie lekami immunomodulującymi innymi niż GKS, TOC lub immunoglobulinami w ciągu pierwszych 48h po dniu 0. Dzień 0 musiał przypadać przed 31.03, aby zapewnić 21 dni obserwacji po zablokowaniu bazy danych.</p>	<p><math>N_1=88</math></p> <p>Tocilizumab</p>	<p><math>N_2=117</math></p> <p>Średnio-wysoka dawka GKS (ang. intermediate-high dose of corticosteroids IHDC)</p>	<p><math>N_3=78</math></p> <p>GKS podane pulsacyjnie (ang pulse dose of corticosteroids, PDC)</p>	<p><math>N_4=151</math></p> <p>Leczenie skojarzone (LS)</p>	<p><math>N_5=344</math></p> <p>Brak terapii TOC lub GKS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Możliwa niepełna kontrola czynników zakłócających w badaniu;</li> <li>– Nie zdefiniowano szczegółowych kryteriów przypisania pacjentów do poszczególnych grup;</li> <li>– W ramionach kortykosteroidów zastosowano szeroki zakres schematów dawkowania</li> <li>– Szczegółowe schematy nie są opisane;</li> <li>– Niekompletna analiza zdarzeń niepożądanych;</li> <li>– Przewaga mężczyzn w każdej z grup badania.</li> </ul>	
	Wiek (lata), mediana (IQR)	66 (56-72)	71 (62-76)	71 (60-76)	65 (58-74)	69 (59-76)		
	Kobiety, %	27,3	28,4	26,9	28,1	30,9		
	Choroby współistniejące, n/N (%)	Choroby serca	11/88 (12,5)	21/117 (17,9)	11/78 (14,1)	17/150 (11,3)		62/344 (18,0)
		Nadciśnienie	30/88 (34,1)	61/117 (52,1)	42/78 (53,8)	73/151 (48,3)		175/344 (50,9)
		POChP	6/88 (6,8)	18/117 (15,4)	9/78 (11,5)	17/151 (11,3)		37/344 (10,8)
		Przewlekła niewyd. nerek	0/87 (0)	3/116 (2,6)	5/78 (6,4)	1/151 (0,7)		13/344 (3,8)
		Cukrzyca	15/88 (17,0)	29/117 (24,8)	12/78 (15,4)	26/151 (17,2)		72/344 (20,9)
	Wcześniej szej terapii, n/N (%)	Otyłość	12/78 (14,3)	19/111 (17,1)	5/68 (7,4)	23/134 (17,2)		39/309 (11,4)
		LPV/RTV	71/87 (81,6)	86/117 (73,5)	59/78 (75,6)	111/151 (73,5)		242/335 (72,2)
HCQ		86/88 (97,7)	104/117 (88,9)	73/78 (93,6)	144/151 (95,4)	319/335 (94,4)		
Remdesiwir		0/88 (0)	0/117 (0)	0/78 (0)	0/151 (0)	3/334 (0,9)		
	Azytromycyna	65/88 (73,9)	79/117 (67,5)	48/78 (61,5)	116/147 (78,9)	223/337 (66,2)		

Rodríguez-Bano 2020								
		IFN-β	24/86 (27,9)	25/116 (21,6)	12/78 (15,4)	27/151 (17,9)	71/332 (21,4)	
	Wyjściowe wsparcie tlenowe, n/N (%)	Kaniula donosowa	57/88 (63,6)	82/117 (70,1)	51/78 (65,3)	71/149 (48,3)	282/340(82,9)	
		Maseczka z rezerwuarem	26/88 (29,2)	30/117 (25,6)	25/78 (32,1)	65/149 (43,0)	46/340 (13,5)	
		Kaniula donosowa o dużym przepływie	3/88 (3,4)	1/117 (0,9)	1/78 (1,3)	5/149 (3,3)	10/340 (2,9)	
		Nieinwazyjna went.mech.	2/88 (3,4)	4/117 (3,4)	1/78 (1,3)	8/149 (5,3)	2/340 (0,6)	
Wyniki								
Punkt końcowy	Czas obserwacji (dni)	TOC	IHDC	PDC	Leczenie skojarzone (LS)	Brak leczenia	Parametr względny (vs. brak leczenia)	Parametr bez-względny
Intubacja lub zgon, n/N (%) *	21 dni	10/88 (11,4)	27/117 (23,1)	12/78 (15,4)	40/151 (25,6)	69/344 (21,1)	TOC: OR=0,51 (0,25; 1,04)^	-
							IHDC: OR=1,20 (0,72; 1,98)^	-
							PDC: OR=0,73 (0,37; 1,42)^	-
							LS: OR=1,49 (0,95; 2,32)^	-
Zgon, n/N (%)	21 dni	2/88 (2,3)	22/117 (18,8)	8/78 (10,3)	19/151 (12,6)	41/344 (11,9)	<b>TOC: OR=0,17 (0,04; 0,73)^</b>	-
							IHDC: OR=1,71 (0,97; 3,02)^	-
							PDC: OR=0,84 (0,38; 1,88)^	-
							LS: OR=1,06 (0,60; 1,90)^	-
Wtórne infekcje bakteryjne, n/N (%)	21 dni	11/88 (12,5)	10/115 (8,7)	8/75 (10,7)	18/150 (12,0)	36/339 (10,3)	<b>TOC: OR=1,20 (0,60; 2,47)^</b>	-
							IHDC: OR=0,80 (0,38; 1,67)^	-
							PDC: OR=1,01 (0,45; 2,26)^	-
							LS: OR=1,15 (0,63; 2,10)^	-
Krwawienie z przewodu pokarmowego, n/N (%)	21 dni	1/88 (1,1)	1/115 (1,4)	1/74 (1,4)	3/150 (2,0)	2/341 (0,6)	TOC: OR=1,95 (0,18; 21,74)^	-
							IHDC: OR=1,49 (0,13; 16,55)^	-
							PDC: 2,32 (0,21; 29,95)^	-
							LS: OR=3,46 (0,57; 20,9)^	-
Wynik ≤3 w 7-stopniowej skali**	21 dni	80/88 (90,9)	92/117 (78,6)	65/78 (83,3)	122/152 (80,8)	279/344 (81,1)	TOC: 2,33 (1,07; 5,06)^	-
							IHDC: OR=0,85 (0,51; 1,44)^	-
							PDC: OR=1,16 (0,61; 2,24)^	-
							LS: OR=0,95 (0,59; 1,53)^	-
<b>Wnioski: W ramach przeprowadzonych analiz wyników, w przypadku pierwszorzędowego punktu końcowego, podawanie pulsacyjne GKS wiązało się ze spadkiem ryzyka zgonu lub intubacji, ale wynik istotny statystycznie był jedynie w przypadku modelu <i>inverse probability of treatment weight</i> (IPTW), Podawanie średnich dawek GKS lub terapii skojarzonej nie wiązało się istotnie ze spadkiem ryzyka pierwszorzędowego punktu końcowego, W przypadku zgonu, PCD, IHDC, ani terapia skojarzona nie wykazały istotnego związku ze śmiertelnością w którejkolwiek z analiz.</b>								

^obliczenia własne Agencji; \*Wartości p uzyskane metodą jednoczynnikowej regresji Coxa, z wyjątkiem terapii skojarzonej, dla której zastosowano regresję logistyczną; \*\*1 – pacjent niehospitalizowany; 7 – zgon; LS – leczenie skojarzone; IHDC (ang. intermediate-high dose of corticosteroids) – średnio-wysoka dawka GKS; PDC (ang pulse dose of corticosteroids) – GKS podane pulsacyjnie

Tabela 43. Opis metodyki i wyników badania Narain 2020 – glikokortykosteroidy

Narain 2020											
Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study											
Metodyka	Populacja		Interwencja					Kontrola	Ograniczenia		
			1	2	3	4	5				
Wieloośrodkowe badanie retrospektywne (analiza elektronicznych kart zdrowia)  Kraj: Stany Zjednoczone  Czas trwania badania: 1.03-15.04.2020  Do analizy wykorzystano metodę regresji Coxa**	N=3098		N=724	N=304	N=468	N=60	N=37	N=1505	- Nierównomierny rozkład populacji w ramionach badania; - Brak szczegółowych informacji dot. dawek i schematów dawkowania; - Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów; - Brak danych dla zdarzeń; - Typ publikacji – <i>pre-print</i> .		
	Kryteria włączenia: pacjenci hospitalizowani z powodu COVID-19 oraz burzą cytokinową*, wiek ≥18 lat		GKS	GKS+TOC	GKS+anakinra	TOC	Anakinra	Opieka standardowa			
	Wiek, lata (mediana)		67,1	65,4	65,3	62,4	66,7	64,5			
	Mężczyźni (%)		65,2	73	65,4	75	67,6	62,2			
	Choroby współistniejące (%)		Astma	8,7	6,3	6,2	8,3	2,7			4,6
			Nadciśnienie	50,8	50,3	56,2	51,7	40,5			46,3
			Cukrzyca	33,6	35,2	34,4	43,3	40,5			32,4
			Choroba wieńcowa	12,8	12,5	12	15	2,7			12,2
			POChP	4,7	3,3	3,4	0	5,4			3,3
			Przewlekłe ch. nerek	9	6,9	8,8	5	8,1			11,2
	Nowotwory		4,7	8,6	7,1	13,3	13,5	5,6			
	CRP (mg/dl), mediana		13,7	16,0	15,8	13,1	12,1	10,3			
Ferrytyna (ng/ml), mediana		1005	1083,5	1097	867,5	1244	944				
LDH (U/L), mediana		456	488	501	448	462	405				
Wyniki											
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja					Kontrola	Parametr względny HR (95% CI)	Parametr bezwzględny		
		1	2	3	4	5					
Śmiertelność wewnątrzszpitalna	vs. opieka standardowa	bd	-	-	-	-	-	-	GKS: 0,70 (0,56; 0,86)	-	
			-	-	-	-	-	-	GKS+TOC: 0,46 (0,40; 0,62)	-	
			-	-	-	-	-	-	GKS+anakinra: 0,75 (0,59; 1,04)	-	
			-	-	-	-	-	-	TOC: 0,72 (0,40; 1,28)	-	
			-	-	-	-	-	-	Anakinra: 0,40 (0,13; 1,28)	-	
	TOC vs. GKS		-	-	-	-	-	-	1,03 (0,44; 2,39)	-	
	TOC vs. GKS+TOC		-	-	-	-	-	-	1,56 (0,64; 3,81)	-	
	TOC vs. TOC+anakinra		-	-	-	-	-	-	0,96 (0,41; 2,25)	-	
Anakinra vs. GKS	-	-	-	-	-	-	0,58 (0,11; 3,10)	-			
Anakinra vs. GKS+TOC	-	-	-	-	-	-	0,88 (0,16; 4,83)	-			
Anakinra vs. GKS+anakinra	-	-	-	-	-	-	0,54 (0,10; 2,88)	-			

Narain 2020											
Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study											
	GKS vs. GKS+TOC		-	-	-	-	-	-	-	1,51 (0,98; 2,34)	-
	GKS vs. GKS+anakinra		-	-	-	-	-	-	-	0,93 (0,67; 1,29)	-
	GKS+TOC vs. GK+anakinra		-	-	-	-	-	-	-	0,61 (0,39; 0,96)	-
<b>Wniosek Autorów: Stosowanie glikokortykosteroidów w monoterapii lub w skojarzeniu z tocilizumabem, w porównaniu do opieki standardowej, wiązało się ze zmniejszeniem śmiertelności wewnątrzszpitalnej u pacjentów z COVID-19 i burzą cytokinową.</b>											

\* Burzę cytokinową definiowano za pomocą markerów stanu zapalnego: ferrytyny > 700 ng/ml, białka C-reaktywnego >30 mg/dl lub dehydrogenazy mleczanowej > 300 U/l; \*\*w analizie uwzględniono zmienne potencjalnie zakłócające, obejmujące dane demograficzne (wiek, płeć, rasa / pochodzenie etniczne, status ubezpieczenia), choroby współistniejące (przewlekła choroba płuc, astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, nadciśnienie, cukrzyca, choroby nerek, hemodializa, choroby wątroby, nowotwory, choroby autoimmunologiczne oraz wskaźnik współwystępowania choroby Charlsona (CCI)). Dane laboratoryjne obejmowały CRP, ferrytynę, D-dimer, hemoglobinę, liczbę płytek krwi, sód w surowicy, transaminazy i stosunek neutrofilii do limfocytów (NLR).

GKS – glikokortykosteroidy; SoC – opieka standardowa; TOC - tocilizumab



**Tabela 44. Badania pierwotne i wtórne włączone do przeglądu Agencji**

L.p.	Badanie	Tytuł
<b>Włączone badania pierwotne</b>		
<b>Wersja 1.0</b>		
1.	Albani 2020	Effect of corticosteroid treatment on 1376 hospitalized COVID-19 patients. A cohort study.
2.	Bani-Sadr 2020	Corticosteroid therapy for patients with COVID-19 pneumonia: a before–after study
3.	Corral 2020	GLUCOCOVID: A controlled trial of methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia
4.	Fadel 2020	Early Short Course Corticosteroids in Hospitalized Patients with COVID-19
5.	Feng 2020	COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features
6.	Fernandez-Cruz 2020	Impact of glucocorticoid treatment in SARS-COV-2 infection mortality: a retrospective controlled cohort study
7.	Herrero 2020	Methylprednisolone added to tocilizumab reduces mortality in SARS-CoV-2 pneumonia: An observational study
8.	Horby 2020	Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19 – Preliminary Report
9.	Li 2020	Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan
10.	Lu 2020	Adjuvant corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19
11.	Majmudar 2020	Efficacy of Corticosteroids in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia from the New York Metropolitan region
12.	Shang 2020	The Treatment and Outcomes of Patients with COVID-19 in Hubei, China: A Multi-Centered, Retrospective, Observational Study
13.	Wang 2020	No Clear Benefit to the Use of Corticosteroid as Treatment in Adult Patients with Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Cohort Study
14.	Wu 2020a	Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China
15.	Wu 2020b	Systemic corticosteroids show no benefit in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China: A retrospective cohort study
16.	Yan 2020	Factors associated with prolonged viral shedding and impact of lopinavir/ritonavir treatment in hospitalised non-critically ill patients with SARS-CoV-2 infection
<b>Wersja 1.1</b>		
17.	Dequin 2020 (CAPE COVID)	Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Randomized Clinical Trial
18.	Jeronimo 2020 (MetCOVID)	Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (MetCovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial
19.	Tomazini 2020 (CoDEX)	Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial
20.	REMAP-CAP	Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial
21.	Hu 2020	Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience
22.	Keller 2020	Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19
23.	Li 2020	Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study
24.	Ma 2020	Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China
25.	Narain 2020	Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study
26.	Ramiro 2020 (CHIC)	Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study
27.	Rodríguez-Bano 2020 (SAM-COVID-19)	Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAMCOVID-19)
28.	Wu 2020	Systemic corticosteroids and mortality in severe and critical COVID-19 patients in Wuhan, China
<b>Włączone badania wtórne</b>		
<b>Wersja 1.0</b>		
1.	Gangopadhyay 2020	The role of corticosteroids in the management of critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis

L.p.	Badanie	Tytuł
2.	Lu 2020b	Effectiveness and Safety of Glucocorticoids to Treat COVID-19: A Rapid Review and Meta-Analysis
3.	Singh 2020	Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective
4.	Ye 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
<b>Wersja 1.1</b>		
5.	WHO REACT 2020	Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis.
6.	Sarkar 2020	Are the steroids a blanket solution for COVID-19? a systematic review and meta-analysis
7.	Pei 2020	Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis
8.	Hasan 2020	Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis
9.	Tlayjeh 2020	Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis

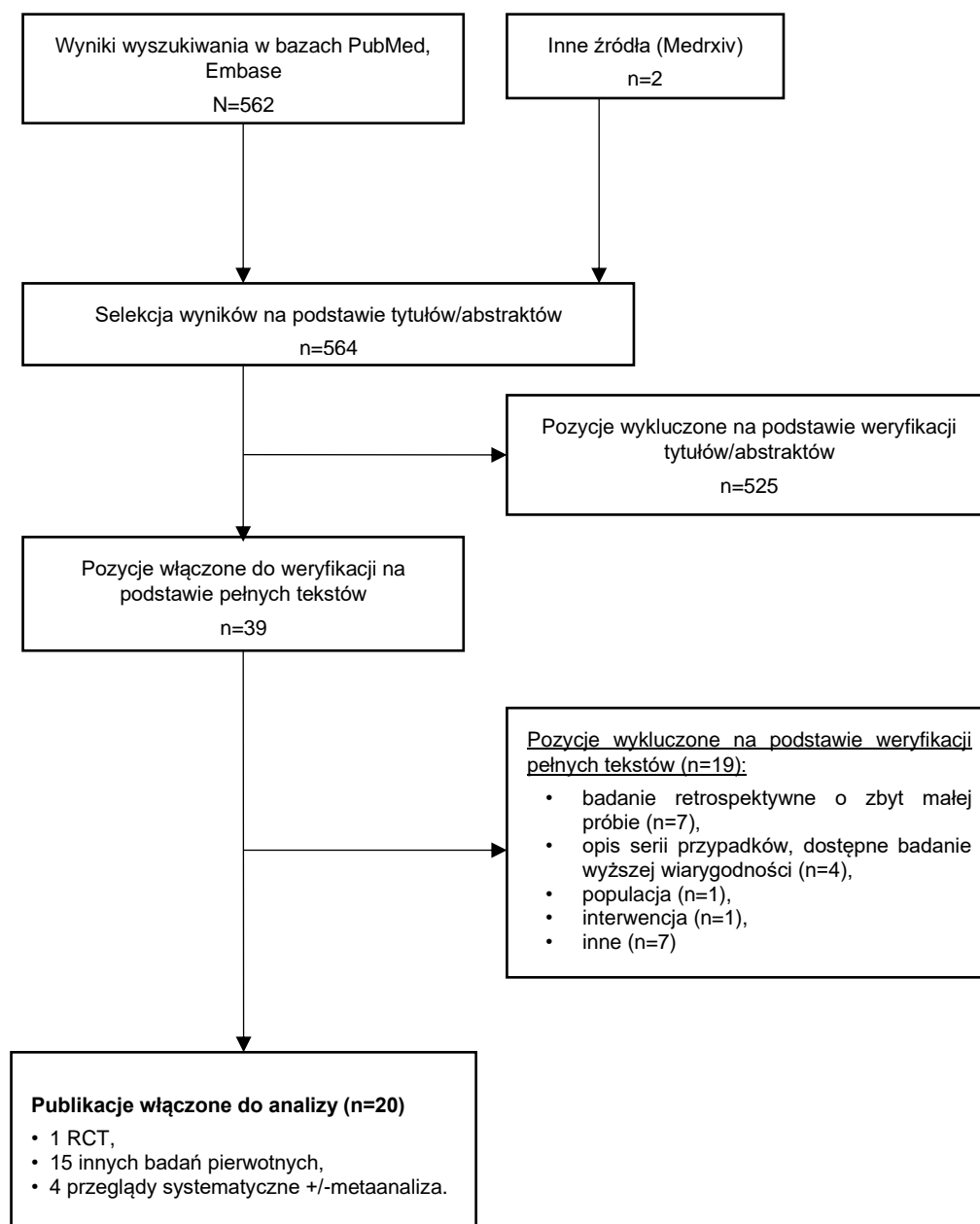
**Tabela 45. Badania pierwotne i wtórne wykluczone na etapie analizy pełnych tekstów**

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
<b>Wykluczone badania pierwotne</b>			
<b>Wersja 1.0</b>			
1.	Chopra 2020	Corticosteroid Administration Is Associated With Improved Outcome in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2-Related Acute Respiratory Distress Syndrome	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
2.	Chroboczek 2020	Beneficial effect of corticosteroids in severe COVID-19 pneumonia: a propensity score matching analysis.	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
3.	Ghalilah 2020	Effects of Anticoagulants and Corticosteroids therapy in patients affected by severe COVID-19 Pneumonia	Interwencja – wyniki tylko dla GKS stosowanych w skojarzeniu z enoksaparyną, brak ramienia kontrolnego
4.	Gong 2020	Effects of methylprednisolone use on viral genomic nucleic acid negative conversion and CT imaging lesion absorption in COVID-19 patients under 50 years old	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
5.	Hazbun 2020	The Combination of Tocilizumab and Methylprednisolone Along With Initial Lung Recruitment Strategy in Coronavirus Disease 2019 Patients Requiring Mechanical Ventilation: A Series of 21 Consecutive Cases	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
6.	Huang 2020	Clinical characteristics and drug therapies in patients with the common-type coronavirus disease 2019 in Hunan, China	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
7.	Jha 2020	Initial experience with short-course corticosteroids in a small cohort of adults with severe COVID-19 in a tertiary care hospital in India	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
8.	Ling 2020	Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
9.	Selvaraj 2020	Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients	Opis serii przypadków, dostępne badanie wyższej wiarygodności
10.	Soo 2020	Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
11.	Tat Ooi 2020	Adjunctive Corticosteroids for COVID-19: A Retrospective Cohort Study	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
12.	Villar 2020	Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial	Brak populacji pacjentów z COVID-19; kryterium włączenia do badania stanowiło ARDS.

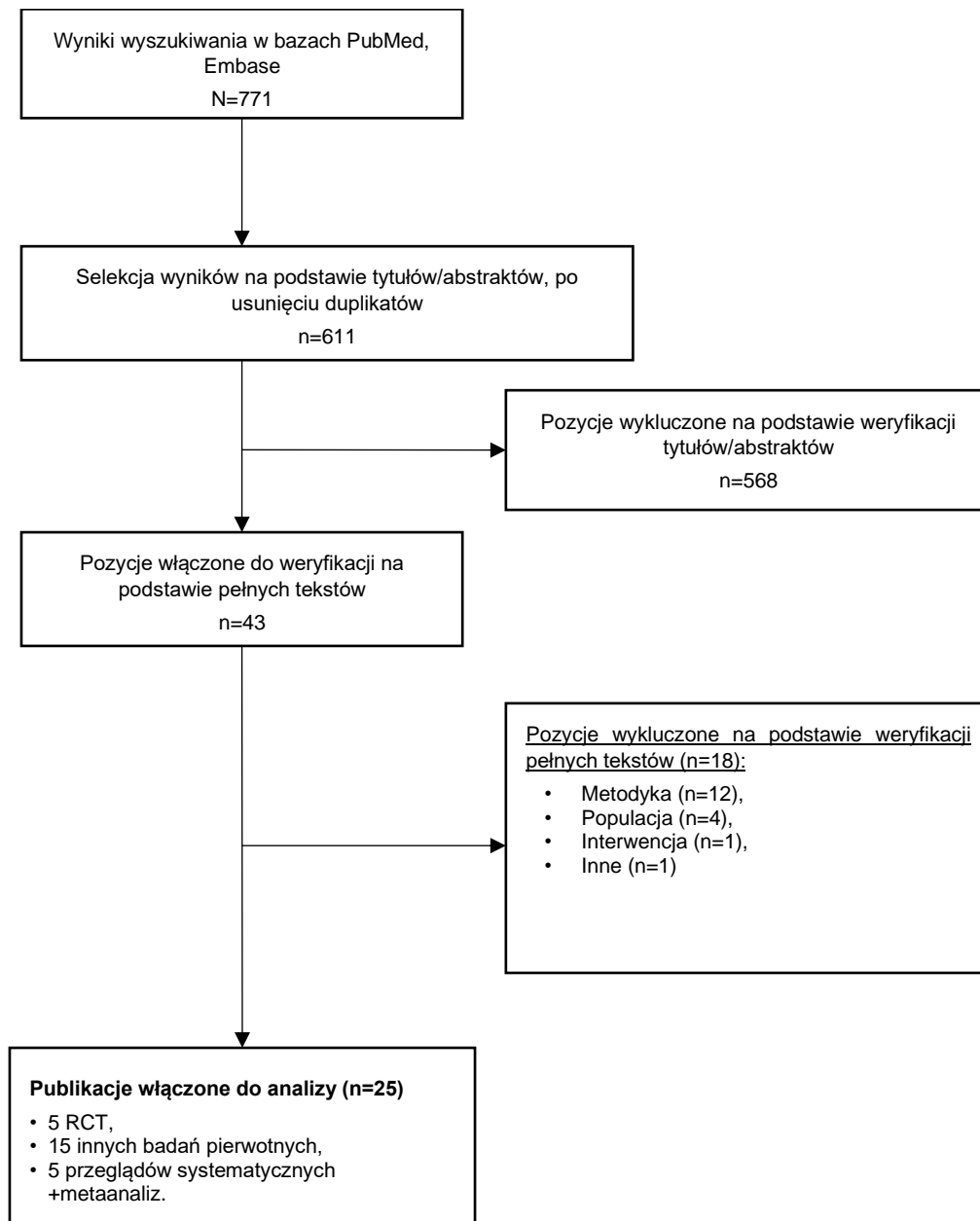
L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
13.	Wang 2020	A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia	Wielkość próby w ramieniu interwencji (< 50 osób, badanie retrospektywne)
<b>Wersja 1.1</b>			
14.	Brenner 2020	Corticosteroids, But Not TNF Antagonists, Are Associated With Adverse COVID-19 Outcomes in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: Results From an International Registry	Rejestr obejmujący <1000 pacjentów
15.	Dubernet 2020	A comprehensive strategy for the early treatment of COVID-19 with azithromycin/hydroxychloroquine and/or corticosteroids: Results of a retrospective observational study in the French overseas department of Réunion Island.	Wielkość próby w ramieniu interwencji < 50 osób
16.	Hu 2020	Finding the Best Antiviral Regimen for COVID-19: A Double-Center Retrospective Cohort Study of 207 Cases in Hunan, China	Interwencja – w żadnej z porównywanych grup nie stosowano GKS (GKS stosowano w razie konieczności jako leczenie doraźne)
17.	Ma 2020	Corticosteroid therapy for patients with severe novel Coronavirus disease 2019	Wielkość próby w ramieniu interwencji < 50 osób
18.	Nelson 2020	Clinical Outcomes Associated with Methylprednisolone in Mechanically Ventilated Patients with COVID-19	Wielkość próby w ramieniu interwencji < 50 osób
19.	Rubio 2020	Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection	Język publikacji pełnotekstowej (hiszpański)
<b>Wykluczone badania wtórne</b>			
<b>Wersja 1.0</b>			
1.	Fajgenbaum 2020	Treatments Administered to the First 9152 Reported Cases of COVID-19: A Systematic Review	Brak szczegółowych danych o włączonych badaniach
2.	Huang 2020	Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: a systematic review and meta-analysis	Brak analizy dla efektów stosowania GSK
3.	Siordia 2020	Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials.	1 badanie dla DEX
4.	Veronese 2020	Use of Corticosteroids in Coronavirus Disease 2019 Pneumonia: A Systematic Review of the Literature	Dostępny bardziej aktualny przegląd
5.	Yang 2020	The effect of corticosteroid treatment on patients with coronavirus infection: a systematic review and meta-analysis	Badanie Huang niskiej jakości, dostępny bardziej aktualny przegląd
6.	Yang 2020	Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond	Brak analizy wyników
<b>Wersja 1.1</b>			
7.	Hoang 2020	Treatment Options for Severe Acute Respiratory Syndrome, Middle East Respiratory Syndrome, and Coronavirus Disease 2019: a Review of Clinical Evidence	Przegląd niesystematyczny
8.	Chatterjee 2020	Steroids in COVID-19: An overview	Przegląd niesystematyczny
9.	Subramanian 2020	Perspectives on the Early Quality of Evidence Guiding the Therapeutic Management of SARS-CoV-2: A Systematic Literature Review	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
10.	Siemieniuk 2020	Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis	Przegląd uwzględniający badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu
11.	Lee 2020	Efficacy of Corticosteroids in Patients with SARS, MERS and COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis	Przegląd uwzględniający badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu
12.	Siorda 2020	Systematic and Statistical Review of Coronavirus Disease 19 Treatment Trials	Przegląd uwzględniający badanie pierwotne włączone do niniejszego przeglądu
13.	Yang 202	Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond	Przegląd systematyczny bez metaanalizy uwzględniający badania pierwotne włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
14.	Bai 2020	Advances in SARS-CoV-2: a systematic review.	Przegląd niesystematyczny

L.p.	Badanie	Tytuł	Przyczyna wykluczenia
15.	Juul 2020	Interventions for treatment of COVID-19: A living systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses (The LIVING Project).	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
16.	Cheng 2020	Efficacy and Safety of Corticosteroid Treatment in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
17.	Akiyama 2020	Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis.	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
18.	Pei 2020	Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin in 1142 patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis.	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia
19.	Huang 2020	Clinical features of severe patients infected with 2019 novel coronavirus: A systematic review and meta-analysis.	Przegląd uwzględniający badania włączone do niniejszego przeglądu lub niespełniające kryteriów włączenia

Rysunek 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (wyszukiwanie w dn. 27-28.07.2020 r., wersja 1.0 Przeglądu)



**Rysunek 4. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA (wyszukiwanie w dn. 20.10.2020 r., wersja 1.1 Przeglądu)**



**Tabela 46. Strategie wyszukiwania w PubMed i Embase (data wyszukiwania 27-28.07.2020 / wyszukiwanie aktualizacyjne: 20.10.2020)**

Bazy informacji medycznej	Wyniki	
<b>Pubmed</b>	<b>27.07.2020</b>	<b>20.10.2020</b>
<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	402
<b>Embase</b>	<b>28.07.2020</b>	<b>20.10.2020</b>
<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	369

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006-1012
- <sup>2</sup> 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
- <sup>3</sup> 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>
- <sup>4</sup> 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>
- <sup>5</sup> 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>
- <sup>6</sup> 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
- <sup>7</sup> 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>.
- <sup>8</sup> 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>
- <sup>9</sup> 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>.
- <sup>10</sup> 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
- <sup>11</sup> 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
- <sup>12</sup> 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>.
- <sup>13</sup> 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>
- <sup>14</sup> 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>.
- <sup>15</sup> 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>.
- <sup>16</sup> 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
- <sup>17</sup> 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
- <sup>18</sup> 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>
- <sup>19</sup> 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>
- <sup>20</sup> 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>.
- <sup>21</sup> 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
- <sup>22</sup> Jeronimo CMP et al. Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With COVID-19 (Metcovid): A Randomised, Double-Blind, Phase IIb, Placebo-Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*, ciaa1177, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1177>
- <sup>23</sup> Tomazini Bruno M., Maia Israel S., Cavalcanti Alexandre B. et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19. The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Published online September 2, 2020
- <sup>24</sup> Dequin P.F., Heming N., Meziani F., et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19 - A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.16761



- <sup>25</sup> Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19. The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. *JAMA*, Published online September 2, 2020. doi:10.1001/jama.2020.17022
- <sup>26</sup> Edalatfard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2020 Sep 17:2002808. doi: 10.1183/13993003.02808-2020.
- <sup>27</sup> Hu Yan, Wang Tingping, Hu Zhimin, Wang Xuan, Zhang Zhengbin, Li Li, Peng Peng. Clinical efficacy of glucocorticoid on the treatment of patients with COVID-19 pneumonia: A single-center experience. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 130 (2020) 110529. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110529>
- <sup>28</sup> Liu Z, Li X, Fan G, et al. Low-to-moderate dose corticosteroids treatment in hospitalized adults with COVID-19. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X(20)30599-1. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.045
- <sup>29</sup> Bartoletti M, Marconi L, Scudeller L, et al. Efficacy of corticosteroid treatment for hospitalized patients with severe COVID-19: a multicentre study [published online ahead of print, 2020 Sep 22]. *Clin Microbiol Infect*. 2020;S1198-743X(20)30563-2. doi:10.1016/j.cmi.2020.09.014
- <sup>30</sup> Keller Marla J, Kitsis Elizabeth A, Arora Shitij, Chen Jen-Ting, Agarwal Shivani, Ross Michael J, Tomer Yaron, Southern William. Effect of Systemic Glucocorticoids on Mortality or Mechanical Ventilation in Patients With COVID-19. *Journal of Hospital Medicine* Vol 15 | No 8 | August 2020
- <sup>31</sup> Li Qiang, Li Weixia, Jin Yinpeng, Xu Wei, Huang Chenlu, Li Li, Huang Yuxian, Fu Qingchun, Chen Liang. Efficacy Evaluation of Early, Low-Dose, Short-Term Corticosteroids in Adults Hospitalized with Non-Severe COVID-19 Pneumonia: A Retrospective Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy* (2020), 2 September 2020
- <sup>32</sup> Ma Yiming, Zeng Huihui, Zhan Zijie et al. Corticosteroid Use in the Treatment of COVID-19: A Multicenter Retrospective Study in Hunan, China. *Frontiers in Pharmacology*, 12 August 2020
- <sup>33</sup> Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al. Second week methyl-prednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One*. 2020;15(9):e0239401. doi:10.1371/journal.pone.0239401
- <sup>34</sup> Yang R, Xiong Y, Ke H, et al. The role of methylprednisolone on preventing disease progression for hospitalized patients with severe COVID-19. *Eur J Clin Invest*. 2020;00:e13412, <https://doi.org/10.1111/eci.13412>.
- <sup>35</sup> Ramiro Sofia, Mostard Rémy L M, Magro-Checa César et al. Historically controlled comparison of glucocorticoids with or without tocilizumab versus supportive care only in patients with COVID-19-associated cytokine storm syndrome: results of the CHIC study. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1143–1151. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218479
- <sup>36</sup> Wei C, Liu Y, Liu Y, et al. Clinical characteristics and manifestations in older patients with COVID-19. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):395. Published 2020 Oct 8. doi:10.1186/s12877-020-01811-5
- <sup>37</sup> Rubio-Rivas M, Ronda M, Padullés A, Mitjavila F, Riera-Mestre A, et al. Beneficial Effect of Corticosteroids in Preventing Mortality in Patients Receiving Tocilizumab to Treat Severe COVID-19 Illness. *Int J Infect Dis*. 2020 Oct 6:S1201-9712(20)32202-5. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1486. Epub ahead of print. PMID: 33035673; PMCID: PMC7537652.
- <sup>38</sup> Rodríguez-Bano Jesús, Pachon Jeronimo, Carratala Jordi et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAMCOVID-19). Published by Elsevier Ltd on behalf of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Article in Press. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
- <sup>39</sup> Narain S. et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for COVID-19 'Cytokine Storm': A Retrospective Observational Cohort Study (6/9/2020). Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3627337> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3627337>
- <sup>40</sup> 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, dga627, <https://doi.org/10.1210/clinem/dga627>. Published: 03 September 2020
- <sup>41</sup> Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. A Meta-analysis. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. *JAMA*, Published online September 2, 2020
- <sup>42</sup> Pei Lei, Zhang Sheng, Huang Linxi, Geng Xuqiang, Ma Linhao, Jiang Weiwei, Li Wenfang, Chen Dechang. Antiviral agents, glucocorticoids, antibiotics, and intravenous immunoglobulin usage in 1142 patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *Polish Archives of Internal Medicine*. Published online: August 4, 2020
- <sup>43</sup> Hasan S.S. et al. Mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome and corticosteroids use: a systematic review and meta-analysis
- <sup>44</sup> Tlayjeh H, Mhish OH, Enani MA, Alruwaili A, Tleyjeh R, Thalib L, Hassett L, Arabi YM, Kashour T, Tleyjeh IM. Association of corticosteroids use and outcomes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020 Sep 29:S1876-0341(20)30663-8. doi: 10.1016/j.jiph.2020.09.008. Epub ahead of print. PMID: 33008778; PMCID: PMC7522674.
- <sup>45</sup> Corticosteroids for COVID-19. Living guidance. World Health Organization, 2 September 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- <sup>46</sup> Statement from the Chief Investigators of the Randomised Evaluation of COVID-19 tHERapY (RECOVERY) Trial on dexamethasone, 16 June 2020
- <sup>47</sup> Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-481
- <sup>48</sup> Deng Y, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-1267.
- <sup>49</sup> Wang Y, Jiang W, He Q, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5(1):57.
- <sup>50</sup> Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 2020: 395(10223):497-506.
- <sup>51</sup> Cao J, Tu WJ, Cheng W, et al. Clinical Features and Short-term Outcomes of 102 Patients with Corona Virus Disease 2019 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Apr 2]. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa243.

- <sup>52</sup> Wang D, Yin Y, Hu C, et al. Clinical course and outcome of 107 patients infected with the novel coronavirus, SARS-CoV-2, discharged from two hospitals in Wuhan, China. *Crit Care*. 2020;24(1):188.
- <sup>53</sup> Li L, Yang L, Gui S, Pan F, Ye T, Liang B, Hu Y, Zheng C. Association of clinical and radiographic findings with the outcomes of 93 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Theranostics* 2020; 10(14):6113-6121.
- <sup>54</sup> Chen L, Yu J, He W, et al. Risk factors for death in 1859 subjects with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 16]. *Leukemia*. 2020;1-11.
- <sup>55</sup> Shi M, Chen L, Yang Y, et al. Analysis of clinical features and outcomes of 161 patients with severe and critical COVID-19: A multicenter descriptive study [published online ahead of print, 2020 Jun 2]. *J Clin Lab Anal*. 2020; e23415.
- <sup>56</sup> Chen F, Sun W, Sun S, Li Z, Wang Z, Yu L. Clinical characteristics and risk factors for mortality among inpatients with COVID-19 in Wuhan, China [published online ahead of print, 2020 Jun 4]. *Clin Transl Med*. 2020;10.1002/ctm2.40.
- <sup>57</sup> Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [published correction appears in *Intensive Care Med*. 2020 Apr 6;]. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-848.
- <sup>58</sup> Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1): e001343.
- <sup>59</sup> Wang K, Zhang Z, Yu M, Tao Y, Xie M. 15-day mortality and associated risk factors for hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: an ambispective observational cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1472-1474
- <sup>60</sup> Huang M, Yang Y, Shang F, et al. Clinical characteristics and predictors of disease progression in severe patients with COVID-19 infection in Jiangsu Province, China: a descriptive study [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Am J Med Sci*. 2020.
- <sup>61</sup> Lipes J. Corticosteroids for critically ill COVID-19 patients with cytokine release syndrome: a limited case series [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Can J Anaesth*. 2020;1-3.
- <sup>62</sup> Callejas Rubio JL, Luna Del Castillo JD, de la Hera Fernández J, Guirao Arrabal E, Colmenero Ruiz M, Ortego Centeno N. Effectiveness of corticoid pulses in patients with cytokine storm syndrome induced by SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 May 27]. Eficacia de los pulsos de corticoides en pacientes con síndrome de liberación de citocinas inducido por infección por SARSCoV- 2 [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Med Clin (Barc)*. 2020; S0025-7753(20)30283-9.
- <sup>63</sup> Selvaraj V, Dapaah-Afriyie K, Finn A, Flanigan TP. Short-Term Dexamethasone in Sars-CoV-2 Patients. *R I Med J* (2013). 2020;103
- <sup>64</sup> So C, Ro S, Murakami M, Imai R, Jinta T. High-dose, short-term corticosteroids for ARDS caused by COVID-19: a case series. *Respirol Case Rep*. 2020;8(6): e00596.
- <sup>65</sup> Lee JY, Kim HA, Huh K, et al. Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2020;35(23):e223.
- <sup>66</sup> Heili-Frades S, Minguez P, Mahillo-Fernandez I, Prieto-Rumeau T, Herrero Gonzalez A, de la Fuente L, et al. COVID-19 Outcomes in 4712 consecutively confirmed SARS-CoV2 cases in the city of Madrid. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.05.22.20109850
- <sup>67</sup> Mengyuan Liang, Ping Chen, Miao He et al. Corticosteroid Treatment in Critically Ill Patients with COVID-19: A Retrospective Cohort Study, 11 May 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square
- <sup>68</sup> Jin Shang, Ronghui Du, Qiaofa Lu et al. The corticosteroid treatment and response of patients with COVID-19 in Hubei, China: a retrospective, cohort study, 08 May 2020, PREPRINT (Version 1) available at Research Square
- <sup>69</sup> Zha, L., Li, S., Pan, L., Tefsen, B., Li, Y., French, N., Chen, L., Yang, G. and Villanueva, E.V. (2020), Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID -19). *Med. J. Aust.*, 212: 416-420. doi:10.5694/mja2.50577
- <sup>70</sup> Qiang Li, Fang Cheng, Yuyong Su et al. The Effect of Corticosteroids on Severe Patients of COVID-19: A retrospective study, 17 June 2020, PREPRINT (Version 1)
- <sup>71</sup> Yuan Mingli, Xu Xiaoxiao, Xia Dongping, et al. Cheng Effects of Corticosteroid Treatment for Non-Severe COVID-19 Pneumonia, SHOCK: June 02, 2020 - Volume Publish Ahead of Print - Issue - doi: 10.1097/SHK.0000000000001574
- <sup>72</sup> Fang X, Mei Q, Yang T, et al. Low-dose corticosteroid therapy does not delay viral clearance in patients with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(1):147-178.
- <sup>73</sup> Salton F, Confalonieri P, Santus P, Harari S, Scala R, Lanini S, et al. Prolonged low-dose methylprednisolone in patients with severe COVID-19 pneumonia. medRxiv. 2020 Jan 1;2020.06.17.20134031
- <sup>74</sup> Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1295.
- <sup>75</sup> Chen X et al. Associations of clinical characteristics and treatment regimens with the duration of viral RNA shedding in patients with COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*, vol 98, September 2020; 252-260
- <sup>76</sup> Chroboczek T, Lacoste M, Wackenheim C, Challan-Belval T, Amar B, Boisson T, Hubac J, Leduc D, Masse C, Dechaene V, Touhiri-Maximin L, Megessier S, Lassale C. Corticosteroids in patients with COVID-19: what about the control group? *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 16;ciaa768. doi: 10.1093/cid/ciaa768
- <sup>77</sup> Crotty M. et al. Investigation of subsequent and co-infections associated with SARS-CoV-2 (COVID-19) in hospitalized patients. medRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.29.20117176>; posted June 2, 2020.
- <sup>78</sup> Giacobbe D. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. First published: 14 June 2020, <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
- <sup>79</sup> Li TZ, Cao ZH, Chen Y, et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 9]. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26280. doi:10.1002/jmv.26280
- <sup>80</sup> Petrak RM, Skorodin NC, Van Hise NW, Fliegelman RM, Pinsky J, Didwania V, Anderson M, Diaz M, Shah K, Chundi VV, Hines DW, Harting BP, Sidwha K, Yu B, Brune P, Owaisi A, Beezhold D, Kent J, Vais D, Han A, Gowda N, Sahgal N, Silverman J, Stake J, Nepomuceno J, Heddurshetti R. Tocilizumab as a Therapeutic Agent for Critically Ill Patients Infected with SARS-CoV-2. *Clin Transl Sci*. 2020 Sep 12. doi: 10.1111/cts.12894. Epub ahead of print. PMID: 32918792.
- <sup>81</sup> Qi L, Yang Y, Jiang D, Tu C, Wan L, Chen X, Li Z. Factors associated with the duration of viral shedding in adults with COVID-19 outside of Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Int J Infect Dis*. 2020 Jul;96:531-537. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.045. Epub 2020 May 17. PMID: 32425636; PMCID: PMC7231495.
- <sup>82</sup> Shi D et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Long-Term Viral Excretion in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection: a Single-Center 28-Day Study. *J Infect Dis*. 2020 Sep 15; 222(6): 910–918. Published online 2020 Jul 2. doi: 10.1093/infdis/jiaa388
- <sup>83</sup> Wang K. et al. Differences of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Shedding Duration in Sputum and Nasopharyngeal Swab Specimens Among Adult Inpatients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2020 Jun 20 doi: 10.1016/j.chest.2020.06.015