

TERAPEUTICKÝ MANAŽMENT PACIENTOV S COVID-19

Posledná aktualizácia: 9. októbra 2020

prevzaté z : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-management/>
(online 21.10.2020)

Mnoho vyšetrovacích látok a liekov, ktoré boli schválené pre iné indikácie, sa v súčasnosti skúma v klinických štúdiách na liečbu COVID-19 a pridružených komplikácií. Objavuje sa čoraz viac dát z randomizovaných kontrolovaných štúdií, prospektívnych a retrospektívnych pozorovacích kohort a prípadových štúdií. Panel s pokynmi na liečbu COVID-19 (ďalej len „Panel“) naďalej skúma najnovšie klinické údaje, z ktorých sú odvodené odporúčané liečebné postupy pre ošetrovujúcich lekárov starajúcich sa o pacientov s COVID-19. Táto sekcia Panela odporúča stratégie riadenia pacientov s rôznou závažnosťou ochorenia.

Obrázok 1 Odporúčania pre farmakologické ošetrovanie pacientov s COVID-19 na základe závažnosti ochorenia

ZÁVAŽNOSŤ OCHORENIA

PANELOVÉ ODPORÚČANIA

(odporúčania sú uvedené v poradí podľa preferencií v každej kategórii nižšie; všetky možnosti sa však považujú za prijateľné)

<p>Bez hospitalizácie</p> <p><i>alebo</i></p> <p>Hospitalizácia bez potreby doplnkového kyslíka</p>	<p>Nie je odporúčaná osobitná antivírusová alebo imunomodulačná liečba</p> <p>Panel odporúča nepoužívať dexametazón (AI) v časti <i>Remdesivir</i> nájdete diskusiu o údajoch o doplnkového kyslíka užívaní tohto lieku u hospitalizovaných pacientov so stredne ťažkým COVID-19^a</p>
<p>Hospitalizácia a potreba doplnkového kyslíka</p> <p>(nevyžaduje sa dodávka kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom, neinvazívnej ventilácie, invazívnej mechanickej ventilácie alebo ECMO)</p>	<p>Po posúdení panelom expertov možná nasledovná liečba:</p> <p>Remdesivir 200 mg IV počas 1 dňa, následne Remdesivir 100 mg IV 1-krát za deň po dobu štyroch dní alebo do prepustenia z nemocnice, podľa toho, čo nastane skôr (AI)^{b,c,d}</p> <p><i>alebo</i></p> <p>Remdesivir (dávka a trvanie podľa vyššie alebo uvedeného) plus dexametazón^e 6 mg IV alebo PO po dobu 10 dní alebo do prepustenia z nemocnice podľa toho, čo nastane skôr (BIII)^f</p>

	Ak nemôže byť použitý remdesivir , môže byť namiesto neho použitý dexametazón^e (BIII)
--	---

Hospitalizácia a potreba dodávky kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo neinvazívnej ventilácie	<p>Po posúdení panelom expertov možná nasledovná liečba:</p> <p>Dexametazón^d plus remdesivir v dávkach a trvaní podľa vyššie uvedeného (AIII)^f</p> <p><i>alebo</i></p> <p>Dexametazón^{d,e} v dávkach a trvaní podľa vyššie uvedeného (AI)</p>
--	--

Hospitalizácia a potreba dodávky kyslíka pomocou invazívnej mechanickej ventilácie alebo ECMO	<p>Po posúdení panelom expertov možná nasledovná liečba:</p> <p>Dexametazón^{d,e} v dávkach a trvaní podľa vyššie uvedeného (AI)</p> <p><i>alebo</i></p> <p>Dexametazón^e plus remdesivir pre pacientov, ktorí boli nedávno intubovaní v dávkach a trvaní podľa vyššie uvedeného (CIII)^f</p>
--	---

Hodnotenie odporúčaní: **A** = silné; **B** = mierne; **C** = dobrovoľné/nepovinné
Hodnotenie dôkazov: **I** = jedna alebo viac randomizovaných štúdií s klinickými výsledkami a / alebo validovanými laboratórnymi cieľmi; **II** = jedna alebo viac dobre navrhnutých, nerandomizovaných štúdií alebo pozorovacích kohortných štúdií; **III** = odborný názor

^a Panel uznáva, že môžu nastať situácie, v ktorých klinický lekár usúdi, že remdesivir je vhodnou liečbou pre hospitalizovaného pacienta so stredne ťažkým ochorením COVID-19 (napríklad pacient, ktorý má obzvlášť vysoké riziko klinického zhoršenia). Panel však zistil, že údaje nie sú dostatočné na to, aby sa odporučilo pre alebo proti použitiu remdesiviru ako rutínnej liečby u všetkých hospitalizovaných pacientov so stredne ťažkým ochorením COVID-19.

^b Trvanie liečby sa môže predĺžiť až na 10 dní, ak do piateho dňa nedôjde k podstatnému klinickému zlepšeniu

^c Panel uznáva, že existuje teoretické zdôvodnenie zahájenia liečby remdesivirom a dexametazónom u pacientov s rýchlo progredujúcim ochorením COVID-19

^d U pacientov, ktorí dostávajú remdesivir, ale došlo u nich k progresu potreby dodávky kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom, neinvazívnej ventilácie, invazívnej mechanickej ventilácie alebo ECMO sa má v liečbe remdesivirom pokračovať až do ukončenia liečby

^e Ak dexametazón nie je k dispozícii, môžu sa použiť ekvivalentné dávky iných kortikosteroidov, ako je prednizón, metylprednizolón alebo hydrokortizón.

^f Kombinácia dexametazónu a remdesiviru nebola skúmaná v klinických štúdiách; viď text s odôvodnením použitia tejto kombinácie.

Kľúč: ECMO = okysličenie mimotelovej membrány; IV = intravenózne; PO = orálne

Pre pacientov s COVID-19, ktorí nie sú hospitalizovaní alebo sú hospitalizovaní so stredne ťažkým ochorením, ale nevyžadujú doplnkový kyslík

Odporúčania

- U týchto pacientov Panel neodporúča žiadnu špecifickú antivírusovú alebo imunomodulačnú terapiu na liečbu ochorenia COVID-19. U pacientov je považovaný stredne ťažký priebeh vtedy, ak majú klinické alebo rádiologické dôkazy o infekcii dolných dýchacích ciest a saturácii kyslíka (SpO₂) $\geq 94\%$ na vzduchu v miestnosti na úrovni mora.
- Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na to, aby skupina odborníkov odporučila použitie remdesiviru na liečbu ochorenia COVID-19 alebo proti nemu.
- Panel neodporúča používať na liečbu ochorenia COVID-19 dexametazón (AI) alebo iné kortikosteroidy (AIII), pokiaľ nemá pacient inú klinickú indikáciu na liečbu kortikosteroidmi.

Ďalšie úvahy

- Panel uznáva, že môžu nastať situácie, v ktorých klinický lekár usúdi, že remdesivir je vhodnou liečbou pre hospitalizovaného pacienta so stredne ťažkým ochorením (napr. pri osobe, ktorej hrozí obzvlášť vysoké riziko klinického zhoršenia).

Zdôvodnenie neodporúčania rutinného užívania remdesiviru u tejto skupiny pacientov

V Adaptívnej štúdií liečby ochorenia COVID-19 (ACTT-1) - nadnárodnej, randomizovanej a kontrolovanej štúdií, ktorá porovnávala remdesivir s placebom u hospitalizovaných pacientov s ochorením COVID-19, nebol pozorovaný prínos remdesiviru u pacientov s miernym až stredne ťažkým ochorením (definované ako SpO₂ $> 94\%$ na vzduchu v miestnosti alebo dychová frekvencia < 24 dychov/min bez prídavného kyslíka)¹. V otvorenej, randomizovanej štúdií sponzorovanej výrobcom s 596 pacientmi so stredne ťažkým ochorením COVID-19 mali pacienti, ktorí dostali 5 dní remdesiviru vyššiu pravdepodobnosť lepšieho klinického stavu v jedenásty deň ako tí, ktorí dostali štandardnú starostlivosť (OR 1,65; 95 % CI, 1,09–2,48; P = 0,02). Rozdiel medzi skupinami mal však neistý klinický význam.

Panel považuje dostupné údaje za nedostatočné na odporúčanie buď pre alebo proti rutinnej liečbe remdesivirom pre všetkých hospitalizovaných pacientov so stredne ťažkým ochorením COVID-19. Panel však uznáva, že môžu nastať situácie, v ktorých klinický lekár usúdi, že remdesivir je vhodnou liečbou pre hospitalizovaného pacienta so stredne závažným ochorením (napr. pri osobe, ktorej hrozí obzvlášť vysoké riziko klinického zhoršenia).

Zdôvodnenie neodporúčania užívania kortikosteroidov u tejto skupiny pacientov

V randomizovanom hodnotení štúdie COVID-19 Therapy (RECOVERY), multicentrickej otvorenej štúdií vo Veľkej Británii, boli hospitalizovaní pacienti s COVID-19 randomizovaní dostávať dexametazón plus štandardnú starostlivosť alebo štandardnú starostlivosť (kontrolné

rameno)². Medzi účastníkmi, ktorí pri zaradení nevyžadovali prísun kyslíka, sa nepozoroval žiadny prínos užitia dexametazónu: 17,8% účastníkov v ramene s dexametazónom a 14% v kontrolnom ramene zomrelo do 28 dní od zaradenia (pomer výskytu 1,19; 95% CI, 0,91–1,55). Na základe týchto údajov panel neodporúča používať dexametazón na liečbu COVID-19 u tejto skupiny pacientov (AI).

Pre hospitalizovaných pacientov s COVID-19, ktorí požadujú doplnkový kyslík, ale nevyžadujú dodávanie kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom, neinvazívnej ventilácie, invazívnej mechanickej ventilácie alebo extrakorporálnej membránovej oxygenácie

Odporúčania

Možnosti uvedené nižšie sú uvedené v poradí podľa preferencií; všetky tieto možnosti sa však považujú za prijateľné.

- **Remdesivir** 200 mg intravenózne (IV) počas 1 dňa, následne remdesivir 100 mg IV počas 4 dní alebo do prepustenia z nemocnice, podľa toho, čo nastane skôr (**AI**); *alebo*
- Kombinácia **Remdesiviru** (dávka a trvanie podľa vyššie uvedeného) plus **dexametazón** 6 mg IV alebo PO po dobu 10 dní alebo do prepustenia z nemocnice (**BIII**); *alebo*
- Ak nemôže byť použitý **remdesivir**, môže byť namiesto neho použitý **dexametazón** (**BIII**). Pre viac informácií vid' časť Remdesivir.

Ďalšie úvahy

- Liečba Remdesivirom sa môže predĺžiť až na 10 dní, ak v piaty deň nedôjde k výraznému klinickému zlepšeniu.
- Kombinácia remdesiviru a dexametazónu sa v klinických štúdiách neskúmala; existujú však teoretické dôvody pre kombináciu týchto liekov.
- Panel uznáva, že existujú teoretické dôvody na pridanie dexametazónu do liekovej schémy u pacientov, ktorí v súčasnosti dostávajú remdesivir, ale ich stav sa klinicky zhoršuje.
- Ak dexametazón nie je k dispozícii, môžu sa použiť alternatívne kortikosteroidy, ako je **prednizón**, **metylprednizolón** alebo **hydrokortizón** (**BIII**).

Odôvodnenie použitia remdesiviru

V konečnej analýze ACTT-1 bol remdesivir spájaný so zlepšením času do zotavenia (pomer miery zotavenia 1,45; 95% CI, 1,18–1,79) v podskupine 435 účastníkov. V post hoc analýze úmrtí do 29. dňa sa zdá, že remdesivir poskytuje podstatný prínos pre prežitie (HR pre smrť 0,30; 95% CI, 0,14–0,64).¹

Odôvodnenie použitia dexametazónu

V skúške RECOVERY liečba dexametazónom priniesla prínos prežitia u účastníkov, ktorí pri zaradení vyžadovali doplnkový kyslík, ale nie invazívnu mechanickú ventiláciu; 23,3% účastníkov v skupine s dexametazónom zomrelo do 28 dní od zaradenia do štúdie v porovnaní s 26,2% v skupine štandardnej starostlivosti (pomer 0,82; 95% CI 0,72–0,94).² Množstvo doplnkového kyslíka, ktoré účastníci dostávali, ako aj podiely účastníkov, ktorí vyžadovali prísun kyslíka pomocou zariadení s vysokým prietokom alebo neinvazívnou ventiláciou, neboli stanovené.

Dôvodom, prečo sa obvyklá monoterapia dexametazónom neodporúča, je teoretická obava, že kortikosteroidy môžu spomaliť vírusový klírens, ak sa podávajú bez antivírusových liekov. Výsledky pozorovacej štúdie naznačujú, že oneskorený vírusový klírens môže byť problémom u pacientov s nezávažným ochorením COVID-19, ktorí dostávajú kortikosteroidy bez antivírusových liekov. Kortikosteroidy boli tiež spojené s oneskoreným vírusovým klírensom a / alebo horšími klinickými výsledkami u pacientov s inými vírusovými respiračnými infekciami.^{3,5}

Napriek tomu, že v štúdií RECOVERY neboli osobitne prihlásení účastníci nespôsobilí užívať remdesivir, na základe zistení RECOVERY Panel odporúča, aby sa **dexametazón** mohol používať samotný, ak nie je možné podať remdesivir (**BIII**).

Odôvodnenie použitia kombinácie remdesiviru plus dexametazónu

Bezpečnosť a účinnosť použitia remdesiviru a dexametazónu na liečbu ochorenia COVID-19 sa v klinických štúdiách nehodnotila. Napriek nedostatku údajov z klinických štúdií existuje teoretické zdôvodnenie kombinácie remdesiviru a dexametazónu. U pacientov so závažným ochorením COVID-19 sa môže vyvinúť systémová zápalová odpoveď, ktorá vedie k poraneniu pľúc a dysfunkcii multisystémových orgánov. Silné protizápalové účinky kortikosteroidov môžu zabrániť alebo zmierniť tieto hyperzápalové účinky. Kombinácia antivírusovej látky s protizápalovým činidlom môže teda liečiť vírusovú infekciu a tlmiť potenciálne škodlivú zápalovú reakciu, ktorá je dôsledkom infekcie.

Na základe týchto teoretických úvah Panel považuje kombináciu remdesiviru a dexametazónu ako možnosť pre pacientov v tejto skupine. Niektorí odborníci by najskôr dali samotný remdesivir a obmedzili použitie kombinovanej liečby na pacientov, ktorých stav sa počas liečby remdesivirom klinicky zhoršuje, ďalej na pacientov s preukázaným nadmerným zápalom (napr. na základe laboratórnych parametrov) a na pacientov, ktorí môžu mať iné stavy potenciálne spôsobujúce vyššie riziko progresie ochorenia.

[Pre hospitalizovaných pacientov s COVID-19, ktorí požadujú doplnkový kyslík pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo neinvazívnej ventilácie, ale nie invazívnej mechanickej ventilácie alebo extrakorporálnej membránovej oxygenácie](#)

Odporúčania

Možnosti uvedené nižšie sú uvedené v poradí podľa preferencií; obe možnosti sa však považujú za prijateľné.

- Kombinácia **dexametazónu** plus **remdesiviru** v dávkach a trvaní uvedených vyššie (**AIII**); *alebo*
- Samotný **dexametazón** v dávke a trvaní uvedenom vyššie (**AI**).

Ďalšie úvahy

- Kombinácia dexametazónu a remdesiviru sa v klinických štúdiách neskúmala. Skupina odborníkov však považuje kombináciu remdesiviru a dexametazónu a samotného dexametazónu za prijateľnú možnosť liečby ochorenia COVID-19 u tejto skupiny pacientov z dôvodu, že existujú teoretické dôvody na kombináciu týchto liekov.
- Panel **neodporúča** používať samotný remdesivir, pretože nie je isté, či začatie liečby remdesivirom prináša klinický úžitok tejto skupine pacientov.
- U pacientov, ktorí boli pôvodne liečení remdesivirom v monoterapii, a u ktorých sa vyvinula potreba doplnovania kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo neinvazívnej ventilácie, sa má zahájiť liečba dexametazónom a v remdesivire sa má pokračovať až do ukončenia liečby.
- Ak dexametazón nie je k dispozícii, môžu sa použiť ekvivalentné dávky iných kortikosteroidov, ako je **prednizón**, **metylprednizolón** alebo **hydrokortizón (BIII)**.

Zdôvodnenie

V štúdií RECOVERY liečba dexametazónom priniesla prínos prežitia účastníkov, ktorí pri zaradení vyžadovali doplnkový kyslík, ale nie invazívnu mechanickú ventiláciu: 23,3% účastníkov v skupine s dexametazónom zomrelo do 28 dní od zaradenia do štúdie v porovnaní s 26,2% v skupine štandardnej starostlivosti (pomer výskytu 0,82; 95% IS, 0,72–0,94).²

V ACTT-1 sa nepozoroval žiadny rozdiel v čase do zotavenia medzi skupinkami s remdesivirom a placebom (pomer miery zotavenia 1,09; 95% CI, 0,76–1,57) v podskupine účastníkov, ktorí pri zaradení vyžadovali doplnkový kyslík pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo neinvazívnu ventiláciu. (n = 193). Post hoc analýza nepreukázala prínos prežitia v 29. deň.¹ Štúdia však nebola zameraná na detekciu rozdielov vo výsledkoch v podskupinách. Pretože nie je isté, aký klinický prínos má použitie samotného remdesiviru v podskupine zúčastnených, Panel **neodporúča** u týchto pacientov používať remdesivir v monoterapii.

Kombinácia remdesiviru a dexametazónu sa v klinických štúdiách neskúmala; preto nie je známa bezpečnosť a účinnosť tejto kombinácie. Napriek nedostatku údajov o klinických skúškach Panel uznáva, že existujú teoretické dôvody na použitie dexametazónu a remdesiviru v kombinácii. Jedným z dôvodov súbežného podávania remdesiviru a dexametazónu je to, že antivírusová liečba môže znížiť vylučovanie vírusov alebo zabrániť škodlivým klinickým výsledkom, ktoré sa pozorovali u pacientov s inými vírusovými infekciami, ktorí dostávali steroidy. Pri prepuknutí iných koronavírusových infekcií (napr. respiračný syndróm [MERS])

na Blízkom východe a ťažký akútne respiračný syndróm [SARS]) bolo použitie kortikosteroidov spojené s oneskoreným klírensom vírusu.^{3,4} V prípadoch závažného zápalu pľúc spôsobeného chrípkou sa zdá, že liečba kortikosteroidmi zhoršuje klinické výsledky vrátane sekundárnej bakteriálnej infekcie a úmrtnosti.⁵

Pre hospitalizovaných pacientov s COVID-19, ktorí požadujú doplnkový kyslík pomocou invazívnej mechanickej ventilácie alebo extrakorporálnej membránovej oxygenácie

Odporúčania

Možnosti uvedené nižšie sú uvedené v poradí podľa preferencií; obe možnosti sa však považujú za prijateľné.

- **Dexametazón** v dávke a trvaní uvedenom vyššie (**AI**); *alebo*
- **Dexametazón** plus **remdesivir** pre pacientov, ktorí boli nedávno intubovaní v dávkach a trvaní uvedenom vyššie (**CIII**).

Ďalšie úvahy

- Kombinácia dexametazónu a remdesiviru sa v klinických štúdiách neskúmala. Existujú teoretické dôvody pre súbežné podávanie týchto liekov u nedávno intubovaných pacientov.
- Ak dexametazón nie je k dispozícii, môžu sa použiť alternatívne kortikosteroidy, ako je **prednizón, metylprednizolón** alebo **hydrokortizón (BIII)**.
- U tých, ktorí spočiatku začali s monoterapiou remdesivrom a potom prešli na mechanickejšiu ventiláciu alebo na extrakorporálnu membránovú oxygenáciu (ECMO), je potrebné zahájiť liečbu dexametazónom a pokračovať v liečbe remdesivrom po ukončení liečby.

Zdôvodnenie

V štúdiu RECOVERY liečba dexametazónom priniesla prínos prežitia účastníkov, ktorí pri randomizácii vyžadovali invazívnu mechanickejšiu ventiláciu: 29,3% účastníkov v skupine s dexametazónom zomrelo do 28 dní od zaradenia do štúdie, v porovnaní so 41,4% v kontrolnej skupine (pomer 0,64; 95 % CI, 0,51–0,81). Po zverejnení štúdie RECOVERY bolo publikovaných niekoľko menších randomizovaných štúdií, ktoré skúmali úlohu kortikosteroidov u kriticky chorých pacientov s ochorením COVID-19. Metaanalýza siedmich randomizovaných kontrolovaných štúdií porovnávala 28-dňovú úmrtnosť kriticky chorých pacientov s COVID-19, ktorí dostávali kortikosteroidy (dexametazón, hydrokortizón alebo metylprednizolón), s tými, ktorí dostávali obvyklú starostlivosť alebo placebo. V tejto metaanalýze bolo 92% z 1 703 hodnotených pacientov na invazívnej mechanickej ventilácii. Úmrtnosť bola 32,7% u pacientov randomizovaných na liečbu kortikosteroidmi a 41,4% u pacientov randomizovaných na liečbu obvyklou starostlivosťou alebo placebom (OR 0,66; 95%

IS, 0,53–0,82). Je potrebné poznamenať, že v tejto metaanalýze tvorilo štúdiu RECOVERY 59% pacientov.⁶

Dôvod, prečo je dexametazón uprednostňovaný pred monoterapiou remdesivirom, je ten, že existuje neistota, pokiaľ ide o klinický prínos použitia remdesiviru v tejto skupine. V štúdiu ACTT-1 sa nezistil žiadny rozdiel v čase do zotavenia medzi skupinami s remdesivirom a placebo (pomer miery zotavenia 0,98; 95% CI, 0,70–1,36) medzi účastníkmi, ktorí na začiatku liečili mechanickou ventiláciou alebo ECMO (n = 285). V post hoc analýze úmrtí do 29. dňa neexistoval dôkaz, že remdesivir ovplyvnil úmrtnosť v tejto podskupine (HR 1,13; 95% CI, 0,67–1,89).¹ Existuje neistota ohľadom účinku remdesiviru na priebeh COVID-19 u pacientov s mechanickou ventiláciou alebo na ECMO, pretože pokus nebol zameraný na zisťovanie rozdielov vo výsledkoch v rámci podskupín. U účastníkov štúdie neboli k dispozícii žiadne informácie o trvaní mechanickej ventilácie.

Jedným z teoretických dôvodov spoločného podávania remdesiviru a dexametazónu u pacientov, ktorí boli nedávno intubovaní, je to, že antivírusová liečba môže zabrániť oneskoreniu vírusového klírensu v súvislosti so steroidmi. Toto oneskorenie bolo hlásené v predchádzajúcich štúdiách, keď sa kortikosteroidy podávali pri iných vírusových infekciách.^{3,4} Observačná štúdia u ľudí s nezávažným ochorením COVID-19 naznačila podobné oneskorenie vírusového klírensu ako u pacientov, ktorí dostávali kortikosteroidy,⁷ ale tieto výsledky neboli overené. Napriek nedostatku údajov z klinických štúdií by niektorí členovia Panelu podávali dexametazón a remdesivir pacientom, ktorí boli nedávno uvedení na mechanickú ventiláciu. Antivirotiká ako remdesivir nemusia mať neskôr vplyv na priebeh ochorenia, pretože rýchlosť vírusovej replikácie môže klesať.

Referencie

1. Beigel JH, Tomashek K, Dodd L, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N Engl J Med.* 2020; Published online ahead of print. Available at: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764>.
2. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32678530>.
3. Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(6):757-767. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29161116>.
4. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16968120>.
5. Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD010406. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26950335>.

6. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. JAMA. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876694>.
7. Li Q, Li W, Jin Y, et al. Efficacy evaluation of early, low-dose, short-term corticosteroids in adults hospitalized with non-severe COVID-19 pneumonia: a retrospective cohort Study. Infect Dis Ther. 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32880102>.