



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Leidraad

Corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19



Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep.....	3
Disclaimer	3
Introductie	4
Overwegingen.....	4
Aanbevelingen	9
Stroomschema	11
Literatuur.....	12

Samenstelling van de werkgroep

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

Werkgroep:

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

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

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

Met ondersteuning van

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

Disclaimer

Algemeen

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

Copyright

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

Looptijd

De leidraad is geldig vanaf 29 oktober 2020.

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

Introductie

Probleembeschrijving

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

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

Totstandkoming leidraad corticosteroiden bij de behandeling van COVID-19

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

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

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

Overwegingen

Literatuur corticosteroiden en COVID-19

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

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

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

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

Zie de systematische review voor verdere toelichting en details.

Overwegingen per fase in beloop COVID-19

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

Fase 1: milde ziekte

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

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

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

Deze fase wordt gekenmerkt door (snelle) klinische achteruitgang van de respiratoire capaciteit (verhoogde ademfrequentie, verslechtering van de gaswisseling). Symptomen/kenmerken in deze fase zijn toenemende dyspnoe en progressieve hypoxemie en respiratoir falen. Het beeldvormend onderzoek laat in de klassieke gevallen toename van perifere consolidaties zien. Overige klinische signalen zijn een toename van het CRP, D-dimeer waarde en LDH. De toegenomen afwijkingen zijn mogelijk voor een groot deel het resultaat van de overmatige afweerreactie van het lichaam, waarbij het afbeeldend (CT) onderzoek van de longen progressieve afwijkingen kan laten zien die passen bij een organiserende pneumonie (OP) of niet specifieke interstitiële pneumonie (NSIP), hoewel goede pathologische gegevens van patiënten in deze fase ontbreken. Immunologisch gezien lijkt deze fase te worden gekenmerkt door de zogenaamde "cytokine storm" die de ontstekingsverschijnselen snel doet toenemen. Er is een sterk verhoogde kans op respiratoir falen en IC-opname met noodzaak tot beademing. Er is in alle gevallen extra zuurstofbehoefte waaraan soms nog kan worden voldaan door het gebruik van extra zuurstof via een neusslang, masker of high flow nasal cannula (bv Optiflow). Bij opname op de IC gevolgd door invasieve beademing is er in deze fase nog sprake van een normale longcompliantie. Met betrekking tot de behandeling tijdens de progressieve

verslechtering in fase twee is er sterke belangstelling voor immuunsuppressie als onderdeel van de therapie. Het wordt inmiddels, afgaand op de meest recente literatuur, steeds duidelijker dat er in hyperinflammatoire patiënten met de genoemde progressieve klinische verslechtering, nadat bij aanvullend onderzoek geen andere verklaring is gevonden voor de achteruitgang (zoals een longembolie of bijkomende infectie), een plaats is voor het inzetten van corticosteroiden (zie aanbevelingen en stroomdiagram).

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

In deze fase is het klinische beeld divers. Er zijn vele patiënten die succesvol van de beademing komen en verder herstellen. Er is echter ook een aanzienlijke groep waarbij het klinische en radiologisch beeld zich meer ontwikkeld heeft naar een meer klassieke presentatie van moderate/severe ARDS conform de Berlin-criteria (non-resolving ARDS). De overwegingen en aanbevelingen voor deze fase van ziekte richt zich op de patiënten die tijdens opname op de IC onvoldoende opknappen. Soms zijn deze patiënten in de hieraan voorafgaande fase (fase 2) al behandeld met steroïden, zodat de vragen ontstaan wat de oorzaak van niet-opknappen is (nieuw probleem, te lage dosis steroïden of te kort?, ziekte die ongevoelig is voor steroïden) en wat daarna dan de beste therapie is. In veel klinieken werd bij deze patiëntencategorie eerder voor een hogere dosering corticosteroiden gekozen, hoewel de wetenschappelijke onderbouwing daarvoor gering te noemen is.

ARDS is een klinisch syndroom, met als pathologisch substraat een diffuse alveolaire schade (Diffuse Alveolar Damage -DAD) patroon, wat veroorzaakt kan worden door meerdere pathofysiologische entiteiten. In de ARDS fase bij COVID-19 is er sprake van progressieve longschade met, naast toename van de eerder genoemde consolidaties en matglasveranderingen, een zekere mate van toename van reticulair veranderingen op de CT-scan, passend bij fibrose, en het klinische beeld van stijvere longen. Op basis hiervan zou de conclusie getrokken kunnen worden dat er geen plaats is voor corticosteroiden, aangezien corticosteroiden over het algemeen geen effect hebben bij longfibrose. Uit obductie van overleden COVID-patiënten blijkt echter dat er naast een ARDS-achtig/fibrotisch beeld ook nog steeds sprake kan zijn van de eerdergenoemde OP- of NSIP reactie, dus een combinatie van afwijkingen. Afgaande op deze bevindingen zou er in deze fase wél in sommige gevallen plaats kunnen zijn voor het gebruik van corticosteroiden, aangezien met name OP- maar ook NSIP beelden (zoals vermeld bij fase 2) over het algemeen goed kunnen reageren op corticosteroiden. In de praktijk zijn ook bij patiënten in deze fase van COVID-19 corticosteroiden al met succes toegepast, waarbij (gedeeltelijke) resolutie van afwijkingen werd gezien, al betreft dit patiënten die niet behandeld waren met 10 dagen dexamethason.

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

Het onderscheid tussen de aanwezigheid van zuivere fibrose en mogelijke ontstekingsverschijnselen in de vorm van een OP of NSIP, en de beoordeling of er sprake kan zijn van bijkomende aandoeningen, kan zo goed mogelijk worden gemaakt in een MDO met

(indien mogelijk) de internist-infectioloog, intensivist, radioloog en de longarts, de laatste bij voorkeur met kennis van interstitiële longafwijkingen/longfibrose, waarbij de besluitvorming onder andere zal worden gebaseerd op recente beeldvorming middels een CT.

In het geval van progressieve afwijkingen op de CT dient een invasieve pulmonale aspergillose (IPA) zo goed mogelijk te worden uitgesloten (zie stroomdiagram). In het geval van een IPA dient deze infectie behandeld te worden en wordt in principe altijd afgezien van het gebruik van corticosteroiden. De diagnose COVID-19-geassocieerde pulmonale Aspergillosis (CAPA) is geen harde contra-indicatie voor corticosteroiden. Er wordt geadviseerd om dan de Aspergillus ook te behandelen naast de behandeling met steroïden. Verder dient een virale status van de onderste luchtwegen middels PCR verkregen te worden. In het geval van een positieve HSV/CMV PCR wordt geadviseerd om de load te vervolgen en bij klinische verslechtering onder corticosteroiden een therapeutische dosering acyclovir/ganciclovir te starten.

De verschillende fasen van de COVID-19 met een pneumonie- en ARDS beeld worden, met de in de tekst vermelde kenmerken en overwegingen voor het aanvullend onderzoek en al dan niet voorschrijven van steroïden, samengevat in figuur 1. Met betrekking tot het soort corticosteroid (bijvoorbeeld dexamethason of prednison), de hoogte van de dosering en het afbouwschema kunnen nog geen sluitende adviezen worden gegeven, maar hebben we de aanbevelingen gebaseerd op de huidige beschikbare literatuur. Vooralsnog lijkt het soort steroïde niet van wezenlijk belang, hoewel de meeste klinieken thans dexamethason in het behandelingsprotocol hebben gezet, afgaande op de RECOVERY trial resultaten. Tevens is het nog onduidelijk of er parameters zijn aan te wijzen die gebruikt kunnen worden om het effect van corticosteroiden te voorspellen.

Mogelijk negatieve gevolgen van behandeling met corticosteroiden

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

Virale klaring en nosocomiale infectie

Er is nog geen duidelijk bewijs voor het (negatieve) effect van corticosteroiden op de virale klaring van SARS-CoV-2 en een eventueel toegenomen kans op nosocomiale infecties. Studies bij influenza en MERS-CoV lieten zien dat de virale replicatie verlengd werd bij behandeling met corticosteroiden (Arabi, 2018). Hierdoor is de periode dat de patiënt anderen kan infecteren langer en de kans op nosocomiale infecties hoger. Ook over de negatieve effecten van corticosteroid-behandeling bij SARS bestaan twijfels.

Invasieve pulmonale aspergillose

Behandeling met hoge dosis corticosteroiden is een risicofactor voor het ontstaan van invasieve pulmonale aspergillose (IPA) (Kaufman, 2019; SWAB Richtlijn Invasieve schimmelinfecties). Dit wordt ook gezien bij intensive care (IC) patiënten die voor of tijdens hun verblijf op de IC corticosteroiden krijgen. Recent is gevonden dat bij patiënten met influenza het risico op IPA verhoogd is en zeker bij patiënten die ook nog corticosteroiden krijgen (Schauwvlieghe, 2018). Deze patiënten hebben ook een hoge mortaliteit. De SWAB-richtlijn 'Invasieve schimmelinfecties 2017' adviseert dan ook sterk tegen het gebruik van corticosteroiden in patiënten met proven/probable influenza-gerelateerde IPA. COVID-19 geassocieerde pulmonale aspergillose (CAPA) lijkt een andere pathogenese te hebben dan IAPA (Influenza geassocieerde pulmonale aspergillose), met waarschijnlijk een veel lager risico op IPA. Het klinisch beloop bij IAPA met veel gevallen van tracheobronchitis, snel progressieve infectie met hoge schimmelload en vroege infecties bij/na IC-opname wordt niet

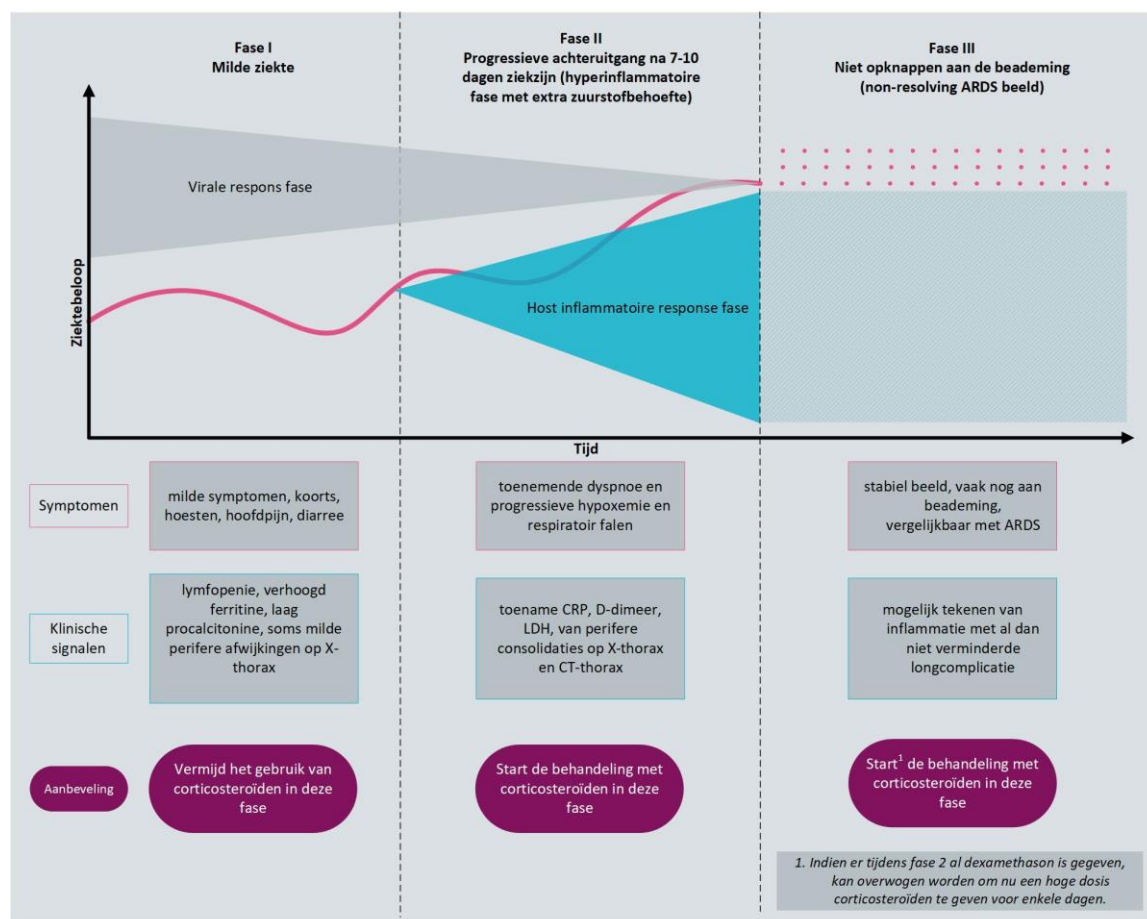
gezien bij COVID-19 patiënten. Tijdens de vorige SARS uitbraak in 2003 zijn in 8500 gevallen slechts vier patiënten met bewezen IPA beschreven, alle vier werden zij behandeld met corticosteroiden.

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

HSV/CMV

Gebruik van corticosteroiden (> 10 mg, > 3 weken) is een risicofactor voor HSV/CMV-reactivatie (Jouneau, 2013). Bij IC-patiënten treedt HSV reactivatie vaak op in de orofarynx, maar ook in de lagere luchtwegen. HSV/CMV reactivatie is geassocieerd met een hogere mortaliteit (Limaye, 2008; Linssen, 2008). Het is onbekend of reactivatie een marker of mediator van ziekte is. Een recente RCT naar het gebruik van aciclovir bij HSV-activatie bij patiënten die langer dan 4 dagen mechanisch beademd worden, laat geen effect zien op het aantal 'ventilator-free days' (Luyt, 2020). Op korte termijn worden de resultaten verwacht van een zelfde studie, maar dan in patiënten met CMV-activatie.

Figuur 1: beloop COVID-19 geassocieerde pneumonie/ARDS



NB: Dit figuur hoort bij de leidraad 'Corticosteroiden in beloop van COVID-19 met pneumonie-/ARDS beeld.

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



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2020 Versie 3 (19-10-2020)

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

Aanbevelingen

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

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

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

Fase 1: Milde ziekte

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

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

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

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

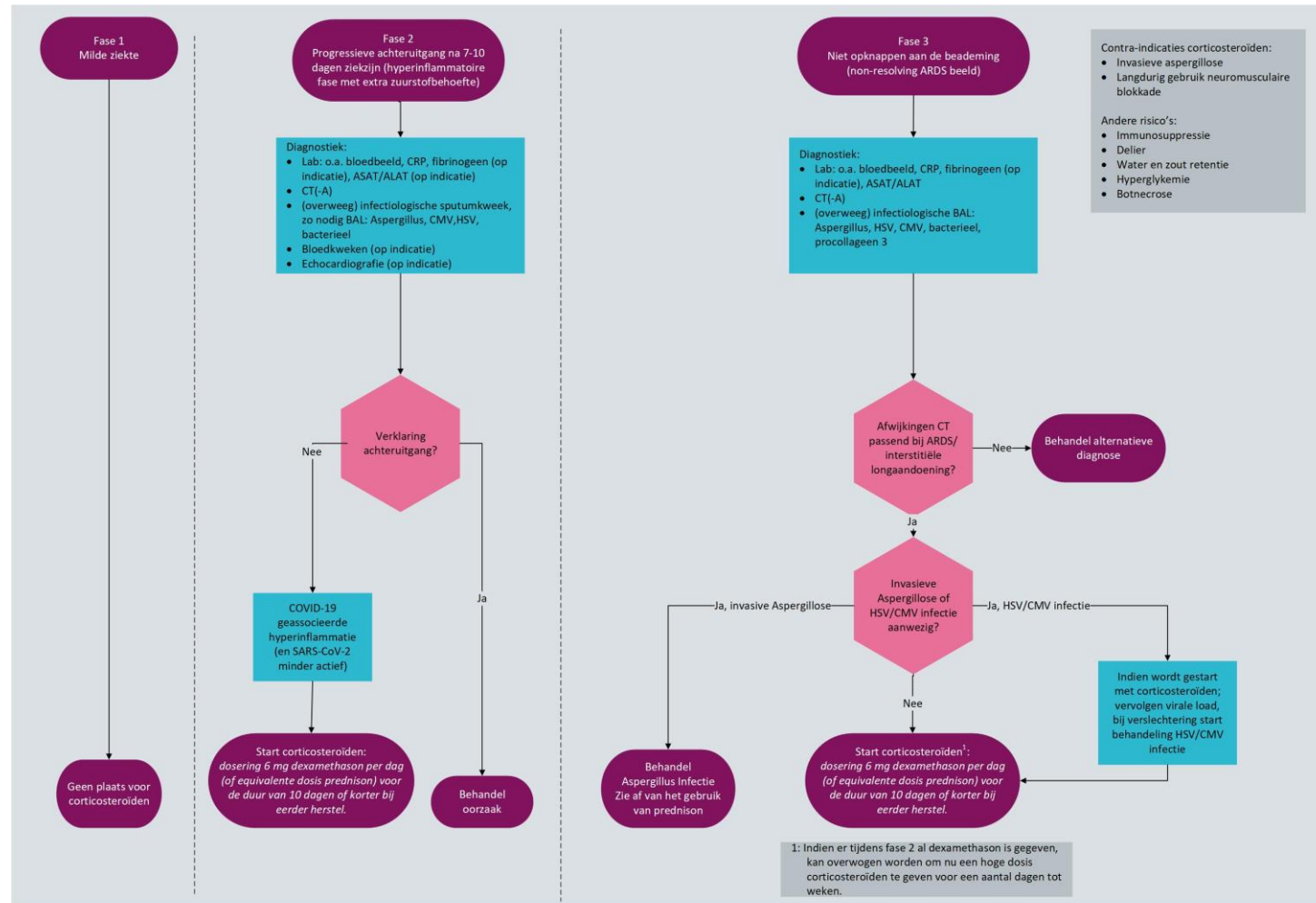
- Verricht CT diagnostiek, en overig aanvullend onderzoek op indicatie om mogelijke andere verklaringen voor achteruitgang uit te sluiten (zie stroomschema; lab, CT(-A), infectiologische BAL, bloedkweken en echocardiografie).
- Indien andere verklaring voor het niet opknappen aan de beademing:
 - Bespreek patiënt in het MDO en handel naar bevinden.
- Indien de afwijkingen passen bij een ARDS beeld, al dan niet met andere afwijkingen passend bij een interstitiële longaandoening zoals een OP of NSIP:
 - Sluit bij voorkeur invasieve pulmonale aspergillose (IPA) zo goed mogelijk uit.
- Indien er sprake is van een IPA:
 - Behandel de IPA en zie af van het gebruik van prednison.
- Indien er sprake is van een HSV/CMV infectie:
 - Overweeg behandeling met corticosteroïden en vervolg virale load en kliniek.
 - Overweeg bij verslechtering kliniek therapeutische dosering Aciclovir/ganciclovir
- Indien er geen sprake is/likt te zijn van een IPA of andere verklaring voor achteruitgang:
 - Start corticosteroïden, waarbij er momenteel de meeste evidentie bestaat voor dexamethason 6 mg per dag of een equivalente dosis prednison, voor de duur van 10 dagen of korter bij eerder herstel. Indien er tijdens fase 2 al dexamethason is gegeven

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

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

- Indien er sprake is van CAPA (positieve Aspergillus kweek maar zonder galactomannan positief in BAL of typische afwijkingen CT):
 - Start dan ook behandeling van Aspergillus-infectie

Stroomschema



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

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



Ontwikkeld door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

©2020 Versie 3 (19-10-2020)

Literatuur

- Annane D, Pastores SM, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017 [published correction appears in Intensive Care Med. 2018 Feb 23;:]. Intensive Care Med. 2017;43(12):1751-1763. doi:10.1007/s00134-017-4919-5
- Arabi YM, Mandourah Y, Al-Hameed F, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with middle east respiratory syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(6):757-767. doi: 10.1164/rccm.201706-1172OC.
- Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. BMJ Open Resp Res 2019;6:e000420. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
- Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, et al. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid? Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2013;32(5):671-677. doi:10.1007/s10096-012-1791-7.
- Lee N, Allen Chan KC, Hui DS, et al. Effects of early corticosteroid treatment on plasma SARS-associated coronavirus RNA concentrations in adult patients. J Clin Virol. 2004;31(4):304-309. doi: 10.1016/j.jcv.2004.07.006.
- Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. JAMA. 2008;300(4):413-422. doi:10.1001/jama.300.4.413.
- Linssen CF, Jacobs JA, Stelma FF, et al. Herpes simplex virus load in bronchoalveolar lavage fluid is related to poor outcome in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008;34(12):2202-2209. doi:10.1007/s00134-008-1231-4.
- Luyt, C. E., Forel, J. M., Hajage, D., ... Preemptive Treatment for Herpesviridae Study Group, Réseau Européen de recherche en Ventilation Artificielle Network (2020). Acyclovir for Mechanically Ventilated Patients With Herpes Simplex Virus Oropharyngeal Reactivation: A Randomized Clinical Trial. JAMA internal medicine, 180(2), 263–272. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5713>
- Kauffman C. (2019). Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. Uptodate.
- Schauwvlieghe AFAD, Rijnders BJA, Philips N, et al. Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine. 2018;6(10):782-792.
- Sterne JA, Murthy S, Diaz J. et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. doi:10.1001/jama.2020.17023
- Stichting Werkgroep Antibioticabeleid. Richtlijn Invasieve schimmelinfecties, 2017. <https://swab.nl/nl/invasieve-schimmelinfecties>.
- Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. PMC1564166; SARS: Systematic review of treatment effects. PLoS Med. 2006;3(9):e343. doi: 10.1371/journal.pmed.0030343.

Trials included in literature summary:

CAPE COVID, clinicaltrials.gov identifier NCT02517489

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

CoDEX, clinicaltrials.gov identifier NCT04327401

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

COVID STEROID, clinicaltrials.gov identifier NCT04348305

DEXA-COVID 19, clinicaltrials.gov identifier NCT04325061

REMAP-CAP, clinicaltrials.gov identifier NCT02735707

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

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

RECOVERY, clinicaltrials.gov identifier NCT04381936

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

Steroids-SARI, clinicaltrials.gov identifier NCT04244591