SUNDHEDSSTYRELSEN

# Nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19

HØRINGSUDKAST

**Kontaktperson**

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67

**Sponsorer / Finansiering**

Sundhedsstyrelsen

**Ansvarsfraskrivelse**

Sundhedsstyrelsens nationale kliniske anbefalinger er systematisk udarbejdede udsagn med inddragelse af relevant sagkundskab. Nationale kliniske anbefalinger bruges af fagpersoner, når de skal træffe beslutninger om passende og god klinisk sundhedsfaglig ydelse i specifikke situationer. De nationale kliniske anbefalinger offentligt tilgængelige, således at borgere og patienter også kan orientere sig i retningslinjerne.
Nationale kliniske anbefalinger klassificeres som faglig rådgivning, hvilket indebærer, at Sundhedsstyrelsen anbefaler relevante fagpersoner at følge anbefalingerne. De nationale kliniske anbefalinger er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode, som ikke er anbefalet være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation. Sundhedspersoner skal generelt inddrage patienten, når de vælger behandling.

ISBN elektronisk udgave:

# Centrale budskaber

## 1. Læsevejledning

## 2. Indledning

## 3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

## 4. Systemisk glukokortikoid

### 4.1 Systemisk glukokortikoid til voksne

#### 4.1.1 Systemisk glukokortikoid til voksne med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Remark:
Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Det anbefales at anvende dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller intravenøst (IV).

Hvis dexamethason ikke er tilgængeligt, kan følgende alternative systemiske glukokortikoider anvendes:

- Hydrocortison 80 mg x 2 IV i op til 10 dage
- Prednisolon 40 mg x 1 PO i op til 10 dage
- Methylprednisolon 32 mg x 1 IV/PO i op til 10 dage

#### 4.1.2 Systemisk glukokortikoid til voksne uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til voksne med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Remark:
Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.

Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til patienter med COVID-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt og anafylaktisk shock.

### 4.2 Systemisk glukokortikoid til gravide

#### 4.2.1 Systemisk glukokortikoid til gravide med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Remark:
Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage.

Dexamethason inaktiveres ikke i samme grad som prednisolon og hydrocortison i placenta, hvorfor dexamethason ikke er førstevalg til gravide.

Mange tusinde gravide har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden at der er fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af fosteret ved korttidsanvendelse.

Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for preterm fødsel, anbefales det, at anvende standard antenatal systemisk glukokortikoid (dexamathason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage i henhold til DSOGs vejledning for antenatal behandling med corticosteroid) efterfulgt af prednisolon 40 mg x 1 (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 (IV) op til 10 dages behandling med systemisk glukokortikoid.

### 4.2.2 Systemisk glukokortikoid til gravide uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Remark:
Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til gravide med covid-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, anafylaktisk shock og føtal lungemodning ved risiko for preterm fødsel.

## 4.3 Systemisk glukokortikoid til ammende

### 4.3.1 Systemisk glukokortikoid til ammende med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

Remark:
Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage.

Flere ammende har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden, at der er fundet overbevisende dokumentation for skadelig påvirkning af spædbarnet ved kortidsanvendelse.

### 4.3.2 Systemisk glukokortikoid til ammende uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til ammende med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Remark:
Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til ammende med COVID-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, og anafylaktisk shock.

## 4.4 Systemisk glukokortikoid til børn og unge

### 4.4.1 Systemisk glukokortikoid til børn og unge med behov for ilt

Svag anbefaling

Overvej at anvende systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

Remark:
Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Det anbefales at anvende dexamethason 0.15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) i op til 10 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller intravenøst (IV).

Hvis dexamethason ikke er tilgængeligt, kan følgende alternative systemiske glukokortikoider anvendes:

- Hydrocortison 1 mg/kg x 4 IV (max 50 mg x 4) i op til 10 dage
- Prednisolon 1 mg/kg x 1 PO (max 50 mg) i op til 10 dage
- Methylprednisolon 0.8 mg/kg x 1 IV/PO (max 40 mg) i op til 10 dage

### 4.4.2 Systemisk glukokortikoid til børn og unge uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

Remark:
Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.

Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til børn og unge med covid-19, fx. autoimmune sygdomme, astmatisk bronkitis, alvorlige infektionssygdomme inklusiv meningitis, svært lungesvigt, og anafylaktisk shock.

# 1. Læsevejledning

**Læsevejledning**

Anbefalingerne er udarbejdet efter GRADE-metoden (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). GRADE er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere tiltroen til evidens og udarbejde kliniske anbefalinger.

**Anbefalingstyper**

Anbefalingen har en retning og en styrke. Anbefalingen er i udgangspunktet for eller imod en given intervention eller diagnostisk test. Styrken af anbefalingen kan være stærk eller svag. Vurdering af anbefalingens retning og styrke giver på den måde mulighed for fire typer af anbefalinger: stærk for, svag for, svag imod eller stærk imod. Retning og styrke afhænger i udgangspunktet af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, patientværdier og præferencer samt tiltroen til evidensen. Tiltroen til evidensen afhænger af tiltro til de estimerede effekter for de kritiske udfald.

## Stærk anbefaling

Der gives en stærk anbefaling for, når der er stor tiltro til, at de samlede fordele ved interventionen er klart større end ulemperne i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling for:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

Stor tiltro til, at interventionen gavner og/eller har færre skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede til fordel for interventionen

Implikationer:
Langt de fleste patienter vil ønske interventionen frem for alternativet og kun få vil afstå

Langt de fleste klinikere vil tilbyde interventionen frem for alternativet

## Svag anbefaling

Der gives en svag anbefaling for interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at fordelene er større end ulemperne, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling for:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentligt.

Implikationer:
De fleste patienter vil ønske interventionen, men en del vil afstå

Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

## Svag anbefaling mod

Der gives en svag anbefaling imod interventionen frem for alternativet, når det vurderes, at ulemperne er større end fordelene, men forskellen er lille og/eller tiltroen til evidensen er lav eller meget lav. Denne anbefaling anvendes også, når det vurderes, at patienters præferencer varierer.

Følgende vil trække i retning af en svag anbefaling imod:

Lav eller meget lav tiltro til evidensen.

Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger ikke er entydig.

Skadevirkningerne vurderes at være større end den gavnlige effekt.

Patientpræferencer er ukendte eller vurderes at variere væsentlig.

Implikationer:
De fleste patienter vil afstå fra interventionen, men en del vil ønske den.
Klinikeren vil skulle hjælpe patienten med at træffe en beslutning, der passer til patientens værdier og præferencer.

## Stærk anbefaling mod

Der gives en stærk anbefaling imod, når der er stor tiltro til, at de samlede ulemper ved interventionen er klart større end fordelene i forhold til alternativet.

Følgende vil trække i retning af en stærk anbefaling imod:

Høj eller moderat tiltro til evidensen

Stor tiltro til, at interventionen ikke gavner, eller at den gavnlige effekt er lille

Stor tiltro til, at interventionen har betydelige skadevirkninger

Patientpræferencer er velkendte og ensartede imod interventionen.

Implikationer:
De fleste patienter vil afstå fra interventionen og kun få vil ønske den
Klinikeren vil meget sjældent tilbyde interventionen frem for alternativet.

**Grundlaget for anbefalingen**
Grundlaget for anbefalingen er præsenteret i forskningsdokumentationen, nøgleinformation og rationale for anbefalingen.

**Forskningsdokumentation:**

I forskningsdokumentationen præsenteres en sammenfatning af den tilgrundliggende evidens. Ligeledes præsenteres en evidensprofil med de samlede effektestimater, tiltroen til estimaterne samt referencer til studierne.

Tiltroen til estimaterne inddeles i fire niveauer:

Høj: Vi er meget sikre på, at den sande effekt ligger tæt på den estimerede effekt
Moderat: Vi er moderat sikre på den estimerede effekt. Den sande effekt ligger sandsynligvis tæt på denne, men der er

en mulighed for, at den er væsentligt anderledes
Lav: Vi har begrænset tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt kan være væsentligt anderledes end den estimerede effekt
Meget lav: Vi har meget ringe tiltro til den estimerede effekt. Den sande effekt vil sandsynligvis være væsentligt anderledes end den estimerede effekt

***Nøgleinformationer***

Her gives en fyldestgørende beskrivelse af balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, den overordnede tiltro til evidensen, patientværdier og præferencer og andre overvejelser.

***Rationale***

Rationalet beskriver, hvordan de ovenstående elementer blev vægtet i forhold til hinanden og resulterede i den aktuelle anbefalings retning og styrke.

**Adaption**

Hvis anbefalingen er adapteret fra en anden retningslinje, findes her en beskrivelse af eventuelle ændringer.

**Referencer:**

En samlet referenceliste for anbefalingen.

**Videre læsning**

For en hurtig og informativ introduktion til GRADE anbefales følgende artikel G.Goldet, J.Howick. Understanding GRADE: an introduction. Journal of Evidence-Based Medicine 6 (2013) 50-54. Se også: http://www.gradeworkinggroup.org.

Desuden henvises der til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for en overordnet introduktion til metoden bag udarbejdelsen af de Nationale Kliniske Retningslinjer.

God læselyst.

# 2. Indledning

**Formål**

Formålet med de nationale kliniske anbefalinger at understøtte en evidensbaseret indsats af ensartet høj kvalitet på tværs af landet, medvirke til hensigtsmæssige patientforløb og vidensdeling på tværs af sektorer og faggrupper samt prioritering i sundhedsvæsenet.

Nationale kliniske anbefalinger indeholder alene konkrete handlingsanvisninger indenfor udvalgte, velafgrænsede kliniske problemstillinger (dvs. hvad der skal gøres og hvem er det relevant for). De har ikke som primært formål at afklare visitation og organisering af indsatsen (hvem der skal tilbyde indsatsen) eller samfundsøkonomiske konsekvenser (hvad er den afledte effekt på ressourcerne og er disse til stede). Disse typer af problemstillinger kan eksempelvis håndteres i en visitationsretningslinje, et pakkeforløb, et forløbsprogram eller en medicinsk teknologivurdering (MTV).

Formålet med disse nationale kliniske anbefalinger er at understøtte en ensartet kvalitet i sundhedsvæsnet i forbindelse med brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19.

Alle anbefalinger i denne nationale kliniske anbefalinger er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra en eksisterende australsk retningslinje "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce *[87]*. Den australske retningsline er en levende guideline. Det vil sige at evidensgrundlaget og anbefalinger i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Retningslinjen er udgivet elektronisk i Magicapp.org *[87]*.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger. Ved adaptionsprocessen har vi valgt at beholde afsnittene ved 'Sammenfatningen af evidensen' på engelsk for at bidrage til vidensdeling internationalt. For yderligere oplysninger om adaptationsprocessen se afsnittet 'Beskrivelse af anvendt metode'. Retningslinjen vil løbende blive opdateret og potentielt udvidet med nye anbefalinger i takt med behov og viden på området.

**Covid-19**

Covid-19 er en infektionssygdom forårsaget af et coronavirus kaldet severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Siden det blev identificeret i december 2019 har det spredt sig rundt i hele verden i flere bølger. Der er nu identificeret flere varianter af SARS-CoV-2. De nye varianter har drevet bølgerne i epidemien med forskellig udbredning i tid og sted. Det har vist sig, at de forskellige varianter er forbundet med forskellig grad af smitsomhed, sygelighed og dødelighed.

De fleste patienter med SARS-CoV-2 præsenterer sig med milde symptomer uden behov for specialbehandling. Dog vil nogle patienter udvikle moderat, alvorlig eller kritisk sygdom. Ældre patienter og patienter med underliggende sygdomme/tilstande (fx. diabetes, hjertekarsygdomme) har øget risiko for et kompliceret covid-19 forløb.

**Afgrænsning af patientgruppe**

Disse nationale kliniske anbefalinger omhandler børn og unge, voksne, og gravide og ammende med covid-19, samt individer med risiko for et kompliceret forløb af covid-19.

Både patienter med mild, moderat, alvorlig og kritisk covid-19 sygdom er dækket af anbefalingerne.

Både forebyggende behandling og målrettet (terapeutisk) behandling er dækket af anbefalingerne.

**Målgruppe/brugere**

Målgruppen for disse nationale kliniske anbefalinger er personer i sundhedssektoren, der varetager behandling og pleje af patienter med covid-19, herunder læger og sygeplejersker.

Patienter og pårørende kan ligeledes have interesse i at orientere sig i anbefalingerne.

**Afgrænsning af område**

Disse nationale kliniske anbefalinger indeholder handlingsanvisninger for udvalgte og velafgrænsede kliniske problemstillinger

('punktnedslag i patientforløbet'). Disse problemstillinger er prioriteret af den faglige arbejdsgruppe som de områder, hvor det er vigtigst at få afklaret evidensen og give vejledning. Som nævnt ovenfor, beskæftiger disse nationale kliniske anbefalinger sig med brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19.

**Patientperspektivet**

I disse nationale kliniske anbefalinger er patientperspektivet repræsenteret gennem inddragelse af tidligere og aktuelle patienter med covid-19 samt deres pårørende. Der har været nedsat et brugerpanel, der tilsammen udgør en bred repræsentation af patientgruppen for de nationale kliniske anbefalinger. Panelet bestod således af patienter med forskellige sygdomsgrader og risikogrupper, ligesom patienter og pårørende for både voksne, gravide og ammende samt børn og unge var repræsenteret. Brugerpanelet har løbende kommenteret på udkast til anbefalinger og handlingsanvisende støttetekst og har bidraget med input til afsnittene med vurderinger af patientværdier og præferencer.

## 3. Definition af sværhedsgrad af sygdom

Definitioner af sværhedsgrad af covid-19 sygdom har taget udgangspunkt i definitionerne fra den australske retningslinje *[87]*. Arbejdsgruppen har tilpasset definitionerne, så de passer til danske forhold.

**Voksne og gravide/ammende:**

Definitionen gælder for personer fra 16 år.

| IKKE iltkrævende | | Iltkrævende | |
|---|---|---|---|
| **MILD** | **MODERAT** | **ALVORLIG** | **KRITISK** |
| **Øvre** luftvejsinfektion **uden** behov for iltbehandling | **Nedre** luftvejsinfektion **uden** behov for iltbehandling | **Nedre** luftvejsinfektion **med** behov for iltbehandling | **Organsvigt** med behov for intensiv terapi |
| Et individ uden symptomer tydende på moderat eller svær sygdom:<br>• Ingen eller milde symptomer (feber, hoste, halssmerter, hovedpine, muskelsmerter, kvalme, opkastning, diarre, tab af lugte og smagssans)<br>• Ingen respiratoriske symptomer<br>• Ingen kliniske eller billeddiagnostiske holdepunkter for nedre luftvejsinfektion | Stabil patient med kliniske eller billeddiagnostiske tegn på nedre luftvejsinfektion<br>• Perifer iltmætning på mindst 94% uden ilttilskud i hvile<br>• Fald i iltmætning eller åndenød ved let fysisk aktivitet | Patient med forværring af moderat sygdom<br>ELLER<br>mindst et af følgende kriterier:<br>• Respirationsfrekvens > 30/min<br>• Iltmætning < 94% (med eller uden ilttilskud)<br>• Udbredte infiltrater billeddiagnostisk | Patient som opfylder et eller flere af følgende kriterier:<br>1.Respiratorisk svigt – med en eller flere af følgende:<br>• Svært respiratorisk svigt/ ARDS<br>• Forværring i tilstanden under behandling med non-invasiv ventilation (NIV) eller high-flow nasal iltterapi (HFNO)<br>• Behov for invasiv mekanisk ventilation (respiratorbehandling)<br>2. Kredsløbssvigt/shock<br>3. Bevidsthedssvækkelse<br>4. Andre organsvigt |

**Børn og unge:**

Definitionen gælder for børn under 16 år.

Klassifikationen bør foregå parallelt med den initiale standardbehandling af det aktuelle sygdomsbillede.

Hvis kriterierne falder på tværs af forskellige sværhedsgrader bruges den mest alvorlige klassificering.

| | **MILD**<br>*Ikke indlæggelseskrævende* | **MODERAT**<br>*Indlæggelseskrævende* | **ALVORLIG**<br>*Hypoksi* | **KRITISK**<br>*Behov for Intensiv terapi* |
|---|---|---|---|---|
| **Hydrering og** | Normalt/let nedsat | Nedsat væskeindtag med | Nedsat væskeindtag med | Ringe væskeindtag |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **bevidsthedsniveau** | væskeindtag<br><br>OG<br><br>Normal bevidsthed | behov for væske via sonde eller iv<br><br>OG<br><br>Normal bevidsthed | behov for væske via sonde eller iv<br><br>ELLER<br><br>Træthed/sløvhed, men vækkes nemt | med behov for væske iv<br><br>ELLER<br><br>Nedsat bevidsthedsniveau/ ukontaktbar |
| **Respiratorisk status** | Ingen/milde øvre luftvejssymptomer | Moderat øget respirationsarbejde<br><br>ELLER<br><br>Kort selvlimiterende apnø (spædbørn) | Svært øget respirationsarbejde<br><br>ELLER<br><br>Stimulationskrævende apnø (spædbarn) | Respiratorisk svigt med behov for understøttende behandling<br><br>ELLER<br><br>Kredsløbssvigt med behov medicinsk behandling<br><br>ELLER<br><br>Andet organsvigt |
| **Saturation og ilttilskud** [1] | Saturation ≥95% uden ilttilskud | Saturation 90-94% uden ilttilskud<br><br>Saturation >94% med ilttilskud | Saturation 85-89% uden ilttilskud<br><br>Saturation 90-94% med ilttilskud | Behov for avanceret respiratorisk støtte i intensivt regi (højt iltkrav, mekanisk ventilation eller extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)) |

[1] Saturationsgrænser kan være anderledes for patienter med medfødt/cyanotisk hjertesygdom

# 4. Systemisk glukokortikoid

Systemisk glukokortikoid anvendes profylaktisk og terapeutisk indenfor en række både akutte og kroniske sygdomme, og effekten af systemisk glukokortikoid til patienter med covid-19 er blevet undersøgt i en række kliniske forsøg.

Arbejdsgruppen har udarbejdet anbefalinger for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. Alle anbefalinger er baseret på det samme evidensgrundlag, men da tiltroen til evidensen er vurderet forskellig afhængig af populationen, er der separate evidensprofiler for henholdsvis voksne, gravide, ammende samt børn og unge. For hver delpopulation gives anbefalinger for henholdsvis patienter med behov for ilt og uden behov for ilt.

## 4.1 Systemisk glukokortikoid til voksne

### 4.1.1 Systemisk glukokortikoid til voksne med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til voksne med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

*Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.*

*Det anbefales at anvende dexamethason 6 mg dagligt i op til 10 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller intravenøst (IV).*

*Hvis dexamethason ikke er tilgængeligt, kan følgende alternative systemiske glukokortikoider anvendes:*

- *Hydrocortison 80 mg x 2 IV i op til 10 dage*
- *Prednisolon 40 mg x 1 PO i op til 10 dage*
- *Methylprednisolon 32 mg x 1 IV/PO i op til 10 dage*

#### Nøgleinformationer

**Gavnlige og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 og deres behov for iltbehandling. Analyserne viser, at der er 51 færre dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis også det sammensatte outcome '*invasiv mekanisk ventilation eller død*'. Analyserne viser, at der er 38 færre events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling hos voksne med behov for iltbehandling.

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis ikke antallet af personer med alvorlige bivirkninger hos voksne med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi.

**Kritiske outcomes (voksne med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis behov for 'invasiv mekanisk ventilation eller død' (inden for 28 dage)

(moderat tiltro)

**Vigtige outcomes (voksne med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antal patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage (moderat tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for voksne med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

Det kritiske outcome *død af alle årsager* blev nedgraderet én gang på grund af alvorlig heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent).

Det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død* blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie).

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter og pårørende overvejende vil foretrække interventionen. Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige, forventes behandling med systemisk glukortikoid ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemiske glukokortikoider er alment tilgængelig, billig, og anvendes i forvejen til mange patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af systemisk glukokortikoid til patienter med iltkrævende (alvorlig/kritisk) covid-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

**Feasibility**

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af systemisk glukokortikoid, og en af de alternative formuleringer (hydrocortison eller prednisolon) kan i givet fald anvendes.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis reducerer dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Samtidig forventes patientpræferencer at være ensartede til fordel for interventionen.

Arbejdsgruppen vurderer, at de gavnlige effekter i forhold til reduceret dødelighed og nedsat behov for invasiv mekanisk ventilation klart overstiger de sandsynlige skadelige virkninger i form af øget antal patienter med hyperglykæmi.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Adults over 16 years with covid-19 who require oxygen
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

Evidence indicates that corticosteroids reduce deaths in patients with critical or severe COVID-19, but may increase deaths in patients with moderate COVID-19.

**What is the evidence informing this recommendation?**
Evidence comes from a meta-analysis and associated living guidance *[6]* of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 *[13][11][14][4][12][20][9]*, one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 *[8]*, and one study of patients with severe COVID-19 *[19]*. Over 5700 patients are included in the meta-analysis. All trials compared corticosteroids plus standard care with standard care alone.

In addition, two meta-analyses of corticosteroids for other conditions—other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress *[7]* and sepsis *[15]*—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found *[16][17][18]*. These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

**Study characteristics**
Three studies compared dexamethasone with standard care *[4][12][8]*, three compared hydrocortisone with standard care *[13][14][9]* and three compared methylprednisolone with standard care *[11][20][19]*.

Disease severity was reported independently for each trial. Definitions included patients who required mechanical ventilation or NIV, PaO2/FiO2 < 200, positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥ 5 cmH2O, and the presence of pneumonia or infiltrates on chest imaging.

Mean or median age ranged from 57 to 67 years in the corticosteroid groups and from 60 to 66 years in the standard care groups. The proportion of women was 32% (range 13% to 43%) in the corticosteroid groups and 29% (range 21% to 36%) in the standard care groups.

**What are the main results?**
Compared with standard care, corticosteroids probably reduce death in patients with severe and critical COVID-19. For every 1000 patients given corticosteroids, 51 more are likely to survive compared with those receiving standard care (RR 0.84 CI 95% 0.73 to 0.98; 5789 patients in 9 studies). Corticosteroids in patients requiring oxygen also

probably reduce the composite outcome of requirement for invasive mechanical ventilation or death, and time to discharge from hospital.

In patients who do not require oxygen, corticosteroids probably increase death (RR 1.27 CI 95% 1.00 to 1.61; 1535 patients in 1 study) and the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death.

Indirect evidence of corticosteroid use in patients with other, similar indications shows no difference in the incidence of gastrointestinal bleeding, superinfections, neuromuscular weakness and neuropsychiatric effects. However, corticosteroid use was associated with an increase in hyperglycaemia (RR 1.16 CI 95% 1.08 to 1.25; 8938 patients in 8 studies).

**Our confidence in the results**
In patients with severe or critical illness, certainty of the evidence is moderate for all-cause mortality and serious adverse events (due to serious inconsistency in direction of effect) and invasive mechanical ventilation or death, and discharge from hospital (due to serious imprecision).

In patients with moderate illness, certainty is low for all outcomes (all-cause mortality, invasive mechanical ventilation or death and discharge from hospital) due to very serious imprecision (reliance on a single study and wide confidence intervals).

For adverse events (gastrointestinal bleeding, super infections, hyperglycaemia, neuromuscular weakness and neuropsychiatric effects), certainty is low due to serious indirectness (evidence from non-COVID-19 patients) and serious imprecision.

**Additional information**

**Pregnant and breastfeeding women**

A total of 4 pregnant women (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

**Children and adolescents**

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

| **Outcome**<br>Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator**<br>Standard care | **Intervention**<br>Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne**<br>(at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| All-cause mortality [adults requiring oxygen]<br>Within 28 days of commencing treatment<br><br>9 Kritisk | Relative risiko 0.84<br>(CI 95% 0.73 — 0.98)<br>Baseret på data fra 5,789 patienter i 9 studier. [1]<br>(Randomiserede studier) | 316<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 265<br>per 1.000<br><br>**51 færre per 1.000**<br>( CI 95% 85 færre — 6 færre ) | Moderat<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater [2] | Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne med behov for iltbehandling |
| Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen] [3]<br>Within 28 days of commencing treatment | Relative risiko 0.88<br>(CI 95% 0.79 — 0.97)<br>Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier. [4]<br>(Randomiserede studier) | 320<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 282<br>per 1.000<br><br>**38 færre per 1.000**<br>( CI 95% 67 færre — 10 færre ) | Moderat<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [5] | Systemisk glukokortikoid nedsætter sandsynligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne med behov for iltbehandling |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 Kritisk | | | | | |
| Serious adverse events [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 — 1.19) Baseret på data fra 696 patienter i 6 studier. [6] (Randomiserede studier) | 234 per 1.000<br>Forskel: | 187 per 1.000<br>**47 færre per 1.000** ( CI 95% 110 færre — 44 flere ) | Moderat<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater [7] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) blandt voksne med behov for iltbehandling i betydelig grad |
| Discharge from hospital [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.1 (CI 95% 1.06 — 1.15) Baseret på data fra 4,952 patienter i 2 studier. [8] (Randomiserede studier) | 582 per 1.000<br>Forskel: | 640 per 1.000<br>**58 flere per 1.000** ( CI 95% 35 flere — 87 flere ) | Moderat<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater [9] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt voksne med behov for iltbehandling |
| All-cause mortality [adults not requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 1.27 (CI 95% 1 — 1.61) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [10] (Randomiserede studier) | 140 per 1.000<br>Forskel: | 178 per 1.000<br>**38 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre — 85 flere ) | Moderat<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [11] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne uden behov for iltbehandling |
| Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 1.25 (CI 95% 1 — 1.57) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [12] (Randomiserede studier) | 155 per 1.000<br>Forskel: | 194 per 1.000<br>**39 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre — 88 flere ) | Moderat<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [13] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet at patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos voksne uden behov for iltbehandling |
| Discharge from hospital [adults not requiring | Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.9 — 1.01) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 | 804 per 1.000 | 772 per 1.000 | Moderat<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [15] | Systemisk glukokortikoid påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der |

| **Outcome**<br>Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator**<br>Standard care | **Intervention**<br>Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne**<br>(at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| oxygen]<br>Within 28 days of commencing treatment<br><br>6 Vigtig | studier. [14]<br>(Randomiserede studier) | Forskel: | **32 færre per 1.000**<br>( CI 95% 80 færre — 8 flere ) | | udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt voksne uden behov for iltbehandling i betydelig grad |
| **Gastrointestinal bleeding**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.06<br>(CI 95% 0.85 — 1.33)<br>Baseret på data fra 5,403 patienter i 30 studier. [16] | 48<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 51<br>per 1.000<br><br>**3 flere per 1.000**<br>( CI 95% 7 færre — 16 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [17] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad |
| **Super infections**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.01<br>(CI 95% 0.9 — 1.13)<br>Baseret på data fra 6,027 patienter i 32 studier. [18] | 186<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 188<br>per 1.000<br><br>**2 flere per 1.000**<br>( CI 95% 19 færre — 24 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [19] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad |
| **Hyperglycaemia**<br><br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.16<br>(CI 95% 1.08 — 1.25)<br>Baseret på data fra 8,938 patienter i 24 studier. [20] | 286<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 332<br>per 1.000<br><br>**46 flere per 1.000**<br>( CI 95% 23 flere — 72 flere ) | **Moderat**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed [21] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi |
| **Neuromuscular weakness**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.09<br>(CI 95% 0.86 — 1.39)<br>Baseret på data fra 6,358 patienter i 8 studier. [22] | 69<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 75<br>per 1.000<br><br>**6 flere per 1.000**<br>( CI 95% 10 færre — 27 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [23] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad |
| **Neuropsychiatric effects**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 0.81<br>(CI 95% 0.41 — 1.63)<br>Baseret på data fra 1,813 patienter i 7 studier. [24] | 35<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 28<br>per 1.000<br><br>**7 færre per 1.000**<br>( CI 95% 21 færre — 22 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [25] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad |

1. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Steroids-SARI 2020, RECOVERY, RECOVERY, REMAP-CAP 2020, CoDEX 2020, Edalatifard 2020, COVID STEROID 2020, METCOVID 2020, DEXA-COVID 19 2020, CAPE COVID

2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.
3. The number of patients with severe illness (i.e. who do not require mechanical ventilation at enrolment) that progress to requiring invasive mechanical ventilation or death within 28 days
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: COVID STEROID 2020, CoDEX 2020, DEXA-COVID 19 2020, Steroids-SARI 2020, REMAP-CAP 2020, CAPE COVID 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.
8. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY, Edalatifard 2020, RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The confidence interval of some of the studies do not overlap with those of most included studies/ the point estimate of some of the included studies..
10. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
12. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.**
22. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## 4.1.2 Systemisk glukokortikoid til voksne uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til voksne med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

*Anbefalingen gælder personer fra 16 år og opefter.*

*Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til patienter med COVID-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt og anafylaktisk shock.*

## Nøgleinformationer

### Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø hos voksne med covid-19 uden behov for iltbehandling. Analyserne viser, at der er 38 flere dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis også det sammensatte outcome '*invasiv mekanisk ventilation eller død.*' Analyserne viser, at der er 39 flere events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling hos voksne uden behov for iltbehandling.

Systemisk glukokortikoid påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage hos voksne uden behov for iltbehandling.

**Kritiske outcomes (voksne uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller død (inden for 28 dage) (moderat tiltro)

**Vigtige outcomes (voksne uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker sandsynligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage (moderat tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for voksne med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Moderat

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set moderat, idet der er moderat tiltro til de to kritiske outcomes.

De kritiske outcomes *død af alle årsager* og *invasiv mekanisk ventilation eller død* blev nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie og brede konfidensintervaller).

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Hvis patienterne informeres grundigt om gavnlige og skadelige virkninger ved behandlingen, forventes der ikke stor variation i patientpræferencer.

Da anbefalingerne for iltkrævende og ikke-iltkrævende patienter går i hver sin retning, kan der være variation i patientpræferencer i en hvis udstrækning. Nogle patienter vil måske foretrække systemisk glukokortikoid, selvom de ikke har behov for ilt, i håbet om at det kan forebygge progression af sygdommen. En forklaring af forskellen på forebyggelse af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis øger dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Samtidig forventes patienterne i overvejende grad at ville afstå fra interventionen.

Arbejdsgruppen vurderer, at det er usandsynligt, at interventionen har gavnlige virkninger for voksne med covid-19 uden behov for ilt.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Adults over 16 years with covid-19 who do not require oxygen
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard Care

### Sammenfatning

See summary for 'Adults with COVID-19 - Corticosteroids vs Standard care'.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| See evidence profile for 'adults with COVID-19 - | | | | | |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| Corticosteroids vs Standard care' | | | | | |

## 4.2 Systemisk glukokortikoid til gravide

### 4.2.1 Systemisk glukokortikoid til gravide med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

*Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage.*

*Dexamethason inaktiveres ikke i samme grad som prednisolon og hydrocortison i placenta, hvorfor dexamethason ikke er førstevalg til gravide.*

*Mange tusinde gravide har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden at der er fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af fosteret ved korttidsanvendelse.*

*Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for preterm fødsel, anbefales det, at anvende standard antenatal systemisk glukokortikoid (dexamathason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage i henhold til DSOGs vejledning for antenatal behandling med corticosteroid) efterfulgt af prednisolon 40 mg x 1 (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 (IV) op til 10 dages behandling med systemisk glukokortikoid.*

#### Praktiske Oplysninger

Hvis behandling med systemisk glukokortikoid er indiceret med henblik på føtal lungemodning hos gravide i risiko for preterm fødsel, anbefales det, at anvende standard antenatal systemisk glukokortikoid (dexamathason 6 mg x 2 intramuskulært (IM) i 2 dage i henhold til DSOGs vejledning for antenatal behandling med corticosteroid *[62]*) efterfulgt af prednisolon 40 mg x 1 (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 (IV) op til 10 dages behandling med systemisk glukokortikoid.

#### Nøgleinformationer

**Gavnlige og skadelige virkninger** — Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Systemisk glykokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og behovet for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne extrapoleres til gravide med covid-19 med behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø hos gravide med covid-19 og behov for iltbehandling. Analyser viser, at der blandt voksne er 51 færre dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk

glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis også det sammensatte outcome '*invasiv mekanisk ventilation eller død.*' Analyser viser, at der blandt voksne er 38 færre events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af personer med alvorlige bivirkninger hos gravide med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antallet patienter med hyperglykæmi.

Mange tusinde gravide har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden at der er fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af fosteret ved korttidsanvendelse *[60][61]*.

**Kritiske outcomes (gravide med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller død (inden for 28 dage) (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (gravide med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for gravide med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

## Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med COVID-19 og gravide var kun i meget begrænset omfang inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie).

## Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter og pårørende overvejende vil foretrække interventionen.

Gravide er i risiko for et alvorligt forløb, hvorfor det forventes, at de fleste patienter og pårørende vil foretrække behandlingen.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet overvejende gavnlige effekter. Nogle gravide ville dog kunne have en bekymring i forhold til påvirkning af fosteret ved behandling, selvom der ikke er fundet overbevisende dokumentation for dette *[60][61]*.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige, forventes behandling med systemisk glukortikoid ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemiske glukokortikoider er alment tilgængelig, billig, og der er stor erfaring med brugen af systemiske glukokortikoider til gravide på andre indikationer, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af systemisk glukokortikoid til gravide med iltkrævende (alvorlig/kritisk) COVID-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af systemisk glukokortikoid.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis reducerer dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne extrapoleres til gravide med covid-19 med behov for ilt. Endvidere tilhører gravide med covid-19 med behov for ilt en patientgruppe med risiko for et alvorligt forløb, hvorfor der var enighed om en stærk anbefaling for systemisk glukokortikoid til denne population til trods for lav tiltro til evidensen grundet extrapolation.

Arbejdsgruppen vurderede, at de gavnlige effekter i forhold til reduceret dødelighed og nedsat behov for invasiv mekanisk ventilation klart overstiger de sandsynlige skadelige virkninger i form af øget antal patienter med hyperglykæmi.

Patientpræferencerne forventes at være ensartede til fordel for intervention.

Der er stor erfaring med behandling med systemisk glukortikoid til gravide på andre indikationer, herunder føtal lungemodning, og der er ikke fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af fosteret ved korttidsanvendelse.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Pregnant women with covid-19 who require oxygen [adapted from general adult population]
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that corticosteroids reduce deaths in patients with critical or severe COVID-19, but may increase deaths in patients with moderate COVID-19.

**What is the evidence informing this recommendation?**
Evidence comes from a meta-analysis and associated living guidance *[6]* of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 *[13][11][14][4][12][20][9]*, one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 *[8]*, and one study of patients with severe COVID-19 *[19]*. Over 5700 patients are included in the meta-analysis. All trials compared corticosteroids plus standard care with standard care alone.

In addition, two meta-analyses of corticosteroids for other conditions—other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress *[7]* and sepsis *[15]*—provided indirect evidence for

serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found *[16][17][18]*. These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

**Study characteristics**
Three studies compared dexamethasone with standard care *[4][12][8]*, three compared hydrocortisone with standard care *[13][14][9]* and three compared methylprednisolone with standard care *[11][20][19]*.

Disease severity was reported independently for each trial. Definitions included patients who required mechanical ventilation or NIV, PaO2/FiO2 < 200, positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥ 5 cmH2O, and the presence of pneumonia or infiltrates on chest imaging.

Mean or median age ranged from 57 to 67 years in the corticosteroid groups and from 60 to 66 years in the standard care groups. The proportion of women was 32% (range 13% to 43%) in the corticosteroid groups and 29% (range 21% to 36%) in the standard care groups.

**What are the main results?**
Compared with standard care, corticosteroids probably reduce death in patients with severe and critical COVID-19. For every 1000 patients given corticosteroids, 51 more are likely to survive compared with those receiving standard care (RR 0.84 CI 95% 0.73 to 0.98; 5789 patients in 9 studies). Corticosteroids in patients requiring oxygen also probably reduce the composite outcome of requirement for invasive mechanical ventilation or death, and time to discharge from hospital.

In patients who do not require oxygen, corticosteroids probably increase death (RR 1.27 CI 95% 1.00 to 1.61; 1535 patients in 1 study) and the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death.

Indirect evidence of corticosteroid use in patients with other, similar indications shows no difference in the incidence of gastrointestinal bleeding, superinfections, neuromuscular weakness and neuropsychiatric effects. However, corticosteroid use was associated with an increase in hyperglycaemia (RR 1.16 CI 95% 1.08 to 1.25; 8938 patients in 8 studies).

**Our confidence in the results**
Certainty of the evidence for all outcomes is judged to be low for pregnant and breastfeeding women, and children and adolescents due to serious indirectness. This is in addition to concerns in the adult population about inconsistency in direction of effect and serious imprecision.

**Additional information**

**Pregnant and breastfeeding women**

A total of 4 pregnant women (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

**Children and adolescents**

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

| **Outcome**<br>Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator**<br>Standard care | **Intervention**<br>Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne**<br>(at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| **All-cause mortality [adults requiring oxygen]**<br>Within 28 days of commencing treatment | Relative risiko 0.84<br>(CI 95% 0.73 — 0.98)<br>Baseret på data fra 5,789 patienter i 9 studier. [1]<br>(Randomiserede studier) | **316**<br>per 1.000<br><br>Forskel: | **265**<br>per 1.000<br><br>**51 færre per 1.000**<br>( CI 95% 85 færre | **Lav**<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide med behov for iltbehandling |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| 9 Kritisk | | | — 6 færre ) | overførbarhed [2] | |
| **Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen]** [3] Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.97) Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier. [4] (Randomiserede studier) | 320 per 1.000<br>Forskel: | 282 per 1.000<br>**38 færre per 1.000** ( CI 95% 67 færre — 10 færre ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [5] | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide med behov |
| **Serious adverse events [adults requiring oxygen]** Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 — 1.19) Baseret på data fra 696 patienter i 6 studier. [6] (Randomiserede studier) | 234 per 1.000<br>Forskel: | 187 per 1.000<br>**47 færre per 1.000** ( CI 95% 110 færre — 44 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [7] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) blandt gravide med behov for iltbehandling i betydelig grad |
| **Discharge from hospital [adults requiring oxygen]** Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.1 (CI 95% 1.06 — 1.15) Baseret på data fra 4,952 patienter i 2 studier. [8] (Randomiserede studier) | 582 per 1.000<br>Forskel: | 640 per 1.000<br>**58 flere per 1.000** ( CI 95% 35 flere — 87 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [9] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt gravide med behov for iltbehandling |
| **All-cause mortality [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 1.27 (CI 95% 1 — 1.61) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [10] (Randomiserede studier) | 140 per 1.000<br>Forskel: | 178 per 1.000<br>**38 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre — 85 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [11] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide uden behov for iltbehandling |
| **Invasive mechanical** | Relative risiko 1.25 (CI 95% 1 — 1.57) | 155 | 194 | **Lav** På grund af | Systemisk glukokortikoid øger |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| **ventilation or death [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [12] (Randomiserede studier) | per 1.000<br>Forskel: | per 1.000<br>**39 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre – 88 flere ) | alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [13] | muligvis antal patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos gravide uden behov for |
| **Discharge from hospital [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.9 – 1.01) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [14] (Randomiserede studier) | 804 per 1.000<br>Forskel: | 772 per 1.000<br>**32 færre per 1.000** ( CI 95% 80 færre – 8 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [15] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt gravide uden behov for iltbehandling i betydelig grad |
| **Gastrointestinal bleeding** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.85 – 1.33) Baseret på data fra 5,403 patienter i 30 studier. [16] | 48 per 1.000<br>Forskel: | 51 per 1.000<br>**3 flere per 1.000** ( CI 95% 7 færre – 16 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [17] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad |
| **Super infections** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.9 – 1.13) Baseret på data fra 6,027 patienter i 32 studier. [18] | 186 per 1.000<br>Forskel: | 188 per 1.000<br>**2 flere per 1.000** ( CI 95% 19 færre – 24 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [19] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med superinfektion i betydelig grad |
| **Hyperglycaemia** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.16 (CI 95% 1.08 – 1.25) Baseret på data fra 8,938 patienter i 24 studier. [20] | 286 per 1.000<br>Forskel: | 332 per 1.000<br>**46 flere per 1.000** ( CI 95% 23 flere – 72 flere ) | **Moderat** På grund af alvorlig upræcist effektestimat [21] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi |
| **Neuromuscular weakness** End of treatment | Relative risiko 1.09 (CI 95% 0.86 – 1.39) Baseret på data fra 6,358 patienter i 8 studier. [22] | 69 per 1.000<br>Forskel: | 75 per 1.000<br>**6 flere per 1.000** | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med neuromuskulær |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| 6 Vigtig | | | ( CI 95% 10 færre — 27 flere ) | På grund af alvorlig upræcist effektestimat [23] | svækkelse i betydelig grad |
| **Neuropsychiatric effects** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.41 — 1.63) Baseret på data fra 1,813 patienter i 7 studier. [24] | 35 per 1.000<br>Forskel: | 28 per 1.000<br>**7 færre per 1.000** ( CI 95% 21 færre — 22 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [25] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antal patienter med neuropsykiatrisk effekt i betydelig grad |

1. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY, REMAP-CAP 2020, DEXA-COVID 19 2020, CAPE COVID 2020, RECOVERY, METCOVID 2020, Steroids-SARI 2020, COVID STEROID 2020, CoDEX 2020, Edalatifard 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. The number of patients with severe illness (i.e. who do not require mechanical ventilation at enrolment) that progress to requiring invasive mechanical ventilation or death within 28 days
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Steroids-SARI 2020, COVID STEROID 2020, CAPE COVID 2020, DEXA-COVID 19 2020, REMAP-CAP 2020, CoDEX 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
8. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Edalatifard 2020, RECOVERY, RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
10. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
12. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

20. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
22. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## 4.2.2 Systemisk glukokortikoid til gravide uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til gravide med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

*Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til gravide med covid-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, anafylaktisk shock og føtal lungemodning ved risiko for preterm fødsel.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes at kunne extrapoleres til gravide med covid-19 uden behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis død af alle årsager hos gravide med covid-19 uden behov for iltbehandling. Analyser viser, at der blandt voksne er 38 flere dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte endemål *'invasiv mekanisk ventilation eller død.'* Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage hos gravide uden behov for iltbehandling.

**Kritiske outcomes (gravide uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller død (inden for 28 dage) (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (gravide uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage i betydelig grad (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for gravide med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med COVID-19 og gravide var kun i meget begrænset omfang inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population (extrapolation).

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie og bredt konfidensinterval) og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimat (kun ét studie).

### Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Hvis patienterne informeres grundigt om gavnlige og skadelige virkninger forventes der ikke stor variation i patientpræferencer.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for ikke at modtage interventionen grundet risiko for skadelige effekter, og bekymring om påvirkning af fosteret ved behandling med systemisk glukokortikoid, om end der ikke er fundet overbevisende dokumentation for sidstnævnte *[60][61]*.

Da anbefalingerne for iltkrævende og ikke-iltkrævende gravide går i hver sin retning, kan der være variation i patientpræferencer i en hvis udstrækning. Nogle patienter vil måske foretrække systemisk glukokortikoid, selvom de ikke har behov for ilt, i håbet om at det kan forebygge progression af sygdommen. En forklaring af forskellen på forebyggelse af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid, forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes, der ikke at være udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes at være acceptabelt for både patienter og

sundhedspersonale.

**Feasibility**

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis øger dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne extrapoleres til gravide med covid-19 uden behov for ilt.

Samtidig forventes patienterne i overvejende grad, at ville afstå fra interventionen.

Arbejdsgruppen vurderer, at det er usandsynligt, at interventionen har gavnlige virkninger for gravide med covid-19 uden behov for ilt.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Pregnant women with covid-19 who do not require oxygen [adapted from general adult population]

**Intervention:** Corticosteroids

**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

See summary for 'pregant women with COVID-19 [adapted from the adult population] - Corticosteroids vs Standard care'.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| See evidence profile for 'Pregnant women with COVID-19 [adapted from general adult population]- Corticosteroids vs Standard care' | | | | | |

## 4.3 Systemisk glukokortikoid til ammende

### 4.3.1 Systemisk glukokortikoid til ammende med behov for ilt

Stærk anbefaling

Anvend systemisk glukokortikoid til ammende med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom).

*Det anbefales at anvende prednisolon 40 mg x 1 per oralt (PO) eller hydrocortison 80 mg x 2 intravenøst (IV) i op til 10 dage.*

*Flere ammende har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden, at der er fundet overbevisende dokumentation for skadelig påvirkning af spædbarnet ved kortidsanvendelse.*

#### Nøgleinformationer

**Gavnlige og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Systemisk glykokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne extrapoleres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø hos ammende med covid-19 og behov for iltbehandling. Analyser viser, at der blandt voksne er 51 færre dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis også det sammensatte outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død*. Analyser viser, at der blandt voksne er 38 færre events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger blandt ammende med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi.

Flere ammende har været eksponeret for systemisk glukokortikoid uden, at der er fundet overbevisende dokumentation for skadelig påvirkning af spædbarnet ved kortidsanvendelse *[63]*.

Præparatvalget er i overensstemmelse med anbefalingen for de gravide og i overensstemmelse med andre anbefalinger for brug af systemisk glukokortikoid under amning *[85][86]*

**Kritiske outcomes (ammende med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller død (inden for 28 dage) (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (ammende med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for ammende med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

### Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med COVID-19 og ammende var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie).

### Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter og pårørende overvejende vil foretrække interventionen.

Ammende med behov for ilt er kritisk syge og i risiko for et alvorligt forløb, hvorfor det forventes, at de fleste patienter og pårørende vil foretrække behandlingen. Derudover vil flere kritisk syge ammende ikke være i stand til at amme.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet overvejende gavnlige effekter, og fravær af overbevisende dokumentation for skadelig påvirkning af spædbarn *[61][63]*.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige, forventes behandling med systemisk glukortikoid ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemiske glukokortikoider er alment tilgængeligt, billigt, og anvendes i forvejen til mange patientgrupper, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af systemisk glukokortikoid til ammende med iltkrævende (alvorlig/kritisk) COVID-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af systemisk glukokortikoid, og en af de alternative formuleringer (hydrocortison eller prednisolon) kan i givet fald anvendes.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis reducerer dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne

extrapoleres til ammende med covid-19 med behov for ilt.

Der var enighed om en stærk anbefaling for systemisk glukokortikoid til denne population til trods for lav tiltro til evidensen grundet extrapolation.

Arbejdsgruppen vurderede, at de gavnlige effekter i forhold til reduceret dødelighed og nedsat behov for invasiv mekanisk ventilation klart overstiger de sandsynlige skadelige virkninger i form af øget antal patienter med hyperglykæmi.

Patientpræferencerne forventes at være ensartede til fordel for intervention.

Der er erfaring med behandling med systemisk glukortikoid til ammende på andre indikationer, herunder autoimmune sygdomme, og der er ikke fundet overbevisende dokumentation for påvirkning af spædbarnet ved korttidsanvendelse.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Breastfeeding women with covid-19 who require oxygen [adapted from general adult population]
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that corticosteroids reduce deaths in patients with critical or severe COVID-19, but may increase deaths in patients with moderate COVID-19.

**What is the evidence informing this recommendation?**
Evidence comes from a meta-analysis and associated living guidance *[6]* of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 *[13][11][14][4][12][20][9]*, one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 *[8]*, and one study of patients with severe COVID-19 *[19]*. Over 5700 patients are included in the meta-analysis. All trials compared corticosteroids plus standard care with standard care alone.

In addition, two meta-analyses of corticosteroids for other conditions—other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress *[7]* and sepsis *[15]*—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found *[16][17][18]*. These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

**Study characteristics**
Three studies compared dexamethasone with standard care *[4][12][8]*, three compared hydrocortisone with standard care *[13][14][9]* and three compared methylprednisolone with standard care *[11][20][19]*.

Disease severity was reported independently for each trial. Definitions included patients who required mechanical ventilation or NIV, PaO2/FiO2 < 200, positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥ 5 cmH2O, and the presence of pneumonia or infiltrates on chest imaging.

Mean or median age ranged from 57 to 67 years in the corticosteroid groups and from 60 to 66 years in the standard care groups. The proportion of women was 32% (range 13% to 43%) in the corticosteroid groups and 29% (range 21% to 36%) in the standard care groups.

**What are the main results?**
Compared with standard care, corticosteroids probably reduce death in patients with severe and critical COVID-19. For every 1000 patients given corticosteroids, 51 more are likely to survive compared with those receiving standard care (RR 0.84 CI 95% 0.73 to 0.98; 5789 patients in 9 studies). Corticosteroids in patients requiring oxygen also probably reduce the composite outcome of requirement for invasive mechanical ventilation or death, and time to discharge from hospital.

In patients who do not require oxygen, corticosteroids probably increase death (RR 1.27 CI 95% 1.00 to 1.61; 1535 patients in 1 study) and the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death.

Indirect evidence of corticosteroid use in patients with other, similar indications shows no difference in the incidence of gastrointestinal bleeding, superinfections, neuromuscular weakness and neuropsychiatric effects. However, corticosteroid use was associated with an increase in hyperglycaemia (RR 1.16 CI 95% 1.08 to 1.25; 8938 patients in 8 studies).

**Our confidence in the results**
Certainty of the evidence for all outcomes is judged to be low for pregnant and breastfeeding women, and children and adolescents due to serious indirectness. This is in addition to concerns in the adult population about inconsistency in direction of effect and serious imprecision.

**Additional information**

**Pregnant and breastfeeding women**

A total of 4 pregnant women (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

**Children and adolescents**

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| All-cause mortality [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.73 — 0.98) Baseret på data fra 5,789 patienter i 9 studier. [1] (Randomiserede studier) | 316 per 1.000<br>Forskel: | 265 per 1.000<br>**51 færre per 1.000** ( CI 95% 85 færre — 6 færre ) | Lav<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [2] | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende med behov for iltbehandling |
| Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen] [3] Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.97) Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier. [4] (Randomiserede studier) | 320 per 1.000<br>Forskel: | 282 per 1.000<br>**38 færre per 1.000** ( CI 95% 67 færre — 10 færre ) | Lav<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [5] | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende med behov for iltbehandling |
| Serious adverse events [adults requiring oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 — 1.19) Baseret på data fra 696 patienter i 6 studier. [6] (Randomiserede studier) | 234 per 1.000<br>Forskel: | 187 per 1.000<br>**47 færre per 1.000** ( CI 95% 110 færre — 44 flere ) | Lav<br>På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [7] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger (inden for 28 dage) blandt ammende med behov for iltbehandling i betydelig grad |
| Discharge from | Relative risiko 1.1 | 582 | 640 | Lav | Systemisk |

| **Outcome**<br>Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator**<br>Standard care | **Intervention**<br>Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne**<br>(at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| **hospital [adults requiring oxygen]**<br>Within 28 days of commencing treatment<br><br>6 Vigtig | (CI 95% 1.06 — 1.15)<br>Baseret på data fra 4,952 patienter i 2 studier. [8]<br>(Randomiserede studier) | per 1.000<br><br>Forskel: | per 1.000<br><br>**58 flere per 1.000**<br>( CI 95% 35 flere — 87 flere ) | På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [9] | glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt ammende med behov for iltbehandling |
| **All-cause mortality [adults not requiring oxygen]**<br>Within 28 days after commencing treatment<br><br>9 Kritisk | Relative risiko 1.27<br>(CI 95% 1 — 1.61)<br>Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [10]<br>(Randomiserede studier) | 140<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 178<br>per 1.000<br><br>**38 flere per 1.000**<br>( CI 95% 0 færre — 85 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [11] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende uden behov for iltbehandling |
| **Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen]**<br>Within 28 days after commencing treatment<br><br>9 Kritisk | Relative risiko 1.25<br>(CI 95% 1 — 1.57)<br>Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [12]<br>(Randomiserede studier) | 155<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 194<br>per 1.000<br><br>**39 flere per 1.000**<br>( CI 95% 0 færre — 88 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [13] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos ammende uden behov for iltbehandling |
| **Discharge from hospital [adults not requiring oxygen]**<br>Within 28 days after commencing treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 0.96<br>(CI 95% 0.9 — 1.01)<br>Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [14]<br>(Randomiserede studier) | 804<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 772<br>per 1.000<br><br>**32 færre per 1.000**<br>( CI 95% 80 færre — 8 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [15] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt ammende uden behov for iltbehandling i betydelig grad |
| **Gastrointestinal bleeding**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.06<br>(CI 95% 0.85 — 1.33)<br>Baseret på data fra 5,403 patienter i 30 studier. [16] | 48<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 51<br>per 1.000<br><br>**3 flere per 1.000**<br>( CI 95% 7 færre — 16 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad |

| **Outcome**<br>Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator**<br>Standard care | **Intervention**<br>Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne**<br>(at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | effektestimat [17] | |
| **Super infections**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.01<br>(CI 95% 0.9 — 1.13)<br>Baseret på data fra 6,027 patienter i 32 studier. [18] | 186<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 188<br>per 1.000<br><br>**2 flere per 1.000**<br>( CI 95% 19 færre — 24 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [19] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektion i betydelig grad |
| **Hyperglycaemia**<br><br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.16<br>(CI 95% 1.08 — 1.25)<br>Baseret på data fra 8,938 patienter i 24 studier. [20] | 286<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 332<br>per 1.000<br><br>**46 flere per 1.000**<br>( CI 95% 23 flere — 72 flere ) | **Moderat**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed [21] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi |
| **Neuromuscular weakness**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 1.09<br>(CI 95% 0.86 — 1.39)<br>Baseret på data fra 6,358 patienter i 8 studier. [22] | 69<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 75<br>per 1.000<br><br>**6 flere per 1.000**<br>( CI 95% 10 færre — 27 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [23] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad |
| **Neuropsychiatric effects**<br>End of treatment<br><br>6 Vigtig | Relative risiko 0.81<br>(CI 95% 0.41 — 1.63)<br>Baseret på data fra 1,813 patienter i 7 studier. [24] | 35<br>per 1.000<br><br>Forskel: | 28<br>per 1.000<br><br>**7 færre per 1.000**<br>( CI 95% 21 færre — 22 flere ) | **Lav**<br>På grund af alvorlig manglende overførbarhed,<br>På grund af alvorlig upræcist effektestimat [25] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatrisk effekt i betydelig grad |

1. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Edalatifard 2020, RECOVERY, METCOVID 2020, Steroids-SARI 2020, CoDEX 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 2020, RECOVERY, REMAP-CAP 2020, DEXA-COVID 19 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. The number of patients with severe illness (i.e. who do not require mechanical ventilation at enrolment) that progress to requiring invasive mechanical ventilation or death within 28 days
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: DEXA-COVID 19 2020, REMAP-CAP 2020, CoDEX 2020, Steroids-SARI 2020, COVID STEROID 2020, CAPE COVID 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies.

**Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
8. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY, RECOVERY, Edalatifard 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
10. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
12. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
22. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## 4.3.2 Systemisk glukokortikoid til ammende uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til ammende med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

*Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til ammende med COVID-19, fx. autoimmune sygdomme, kronisk obstruktv lungesygdom, svært kredsløbssvigt, og anafylaktisk shock.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes at kunne extrapoleres til ammende med covid-19 uden behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø hos ammende med covid-19 uden behov for iltbehandling.

Analyser viser, at blandt voksne er der 38 flere dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død*. Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage hos ammende uden behov for iltbehandling.

**Kritiske outcomes (ammende uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis behov for invasiv mekanisk ventilation eller død (inden for 28 dage) h(lav tiltro)

**Vigtige outcomes (ammende uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage i betydelig grad (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for ammende med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

## Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter voksne med COVID-19 og ammende var ikke repræsenteret i de inkluderede forsøg. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie og bredt konfidensinterval) og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorlig upræcist effektestimat (kun ét studie).

## Patientpræferencer

Vi forventer at få patienter vil vælge interventionen

Hvis patienterne informeres grundigt om gavnlige og skadelige virkninger, forventes der ikke stor variation i patientpræferencer.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for ikke at modtage interventionen grundet risiko for skadelige effekter, og bekymring om påvirkning af spædbarn, selvom der ikke er fundet overbevisende dokumentation for sidstnævnte *[61][63]*.

Da anbefalingerne for iltkrævende og ikke-iltkrævende ammanede går i hver sin retning, kan der være variation i patientpræferencer i en hvis udstrækning. Nogle patienter vil måske foretrække systemisk glukokortikoid, selvom de ikke har behov for ilt, i håbet om at det kan forebygge progression af sygdommen. En forklaring af forskellen på forebyggelse

af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid, forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid, forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes at være acceptabelt for både patienter og sundhedspersonale.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis øger dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne extrapoleres til ammende med covid-19 uden behov for ilt.

Samtidig forventes patienterne i overvejende grad at ville afstå fra interventionen.

Arbejdsgruppen vurderer, at det er usandsynligt at interventionen har gavnlige virkninger for ammende med covid-19 uden behov for ilt.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Breastfeeding women with covid-19 who do not require oxygen [adapted from general adult population]
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

See summary for 'Special populations with COVID-19 [adapted from the adult population] - Corticosteroids vs Standard care'.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| See evidence profile for 'Breastfeeding women with COVID-19 [adapted from general adult population]- Corticosteroids vs Standard care' | | | | | |

## 4.4 Systemisk glukokortikoid til børn og unge

### 4.4.1 Systemisk glukokortikoid til børn og unge med behov for ilt

Svag anbefaling

Overvej at anvende systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19 med behov for ilt (alvorlig/kritisk sygdom)

*Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.*

*Det anbefales at anvende dexamethason 0.15 mg/kg/dag (max 6 mg/dag) i op til 10 dage. Behandlingen kan gives per oralt (PO) eller intravenøst (IV).*

*Hvis dexamethason ikke er tilgængeligt, kan følgende alternative systemiske glukokortikoider anvendes:*

- *Hydrocortison 1 mg/kg x 4 IV (max 50 mg x 4) i op til 10 dage*
- *Prednisolon 1 mg/kg x 1 PO (max 50 mg) i op til 10 dage*
- *Methylprednisolon 0.8 mg/kg x 1 IV/PO (max 40 mg) i op til 10 dage*

#### Nøgleinformationer

**Gavnlige og skadelige virkninger**

Overvejende fordele ved det anbefalede alternativ

Systemisk glykokortikoid nedsætter sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt. Evidensgrundlaget for voksne forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø hos børn og unge med covid-19 og behov for iltbehandling. Analyser viser, at blandt voksne er der 51 færre dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis også det sammensatte outcome '*invasiv mekanisk ventilation eller død.*' Analyser viser, at der blandt voksne er 38 færre events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger hos børn og unge med behov for iltbehandling, men øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi.

**Kritiske outcomes (børn og unge med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis antallet af patienter behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (børn og unge med behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af alvorlige bivirkninger i betydelig grad (inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for børn og unge med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

## Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, idet der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med COVID-19 og børn og unge var kun i meget begrænset omfang inkluderet i forsøgene. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent), og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie).

## Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Det forventes, at både patienter (børn/unge) og pårørende (forældre) overvejende vil foretrække interventionen.

Børn og unge har mindre risiko for et alvorligt forløb end voksne, hvorfor det forventes at de fleste, men ikke alle, vil foretrække behandlingen.

Patientpræferencer forventes overvejende at være ensartede til fordel for interventionen grundet overvejende gavnlige effekter.

### Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige.

### Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da systemiske glukokortikoider er alment tilgængelige og billige, forventes behandling med systemisk glukortikoid ikke at føre til ulighed i sundhed.

### Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Behandling med systemiske glukokortikoider er alment tilgængelig, billig, og anvendes i forvejen til børn og unge på andre indikationer, hvorfor behandlingen forventes at være acceptabel for både patienter, pårørende og sundhedspersonale.

Det vurderes ikke, at anvendelse af systemisk glukokortikoid til børn og unge med iltkrævende (alvorlig/kritisk) COVID-19 har betydning for tilgængeligheden af dette lægemiddel til andre patientgrupper.

### Feasibility

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Der forventes ikke at være udfordringer med tilgængeligheden af systemisk glukokortikoid.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis reducerer dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 med behov for ilt, og at dette forventes at kunne extrapoleres til børn og unge med covid-19 med behov for ilt.

Der var enighed om en svag anbefaling for systemisk glukokortikoid til denne population på baggrund af lav tiltro til effekten grundet extrapolation, og da børn og unge i mindre grad end voksne og gravide/ammende er i risiko for et alvorligt forløb med covid-19.

Arbejdsgruppen vurderede, at de gavnlige effekter i forhold til reduceret dødelighed og nedsat behov for invasiv mekanisk ventilation klart overstiger de sandsynlige skadelige virkninger i form af øget antal patienter med hyperglykæmi.

Patientpræferencerne forventes at være ensartede til fordel for intervention.

Der er erfaring med behandling med systemisk glukortikoid til børn og unge på andre indikationer, herunder autoimmune sygdomme og meningitis.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Children or adolescents below 16 years with covid-19 who require oxygen [adapted from general adult population]
**Intervention:** Corticosteroids
**Sammenligning:** Standard care

### Sammenfatning

Evidence indicates that corticosteroids reduce deaths in patients with critical or severe COVID-19, but may increase deaths in patients with moderate COVID-19.

**What is the evidence informing this recommendation?**
Evidence comes from a meta-analysis and associated living guidance *[6]* of seven randomised trials of patients with critical COVID-19 *[13][11][14][4][12][20][9]*, one study of patients with moderate, severe and critical COVID-19 *[8]*, and one study of patients with severe COVID-19 *[19]*. Over 5700 patients are included in the meta-analysis. All

trials compared corticosteroids plus standard care with standard care alone.

In addition, two meta-analyses of corticosteroids for other conditions—other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia, acute respiratory distress *[7]* and sepsis *[15]*—provided indirect evidence for serious adverse events.

Three new studies comparing corticosteroids with standard care were found *[16][17][18]*. These studies are currently under review and, although not expected to change the recommendation, an updated recommendation will be included in a future version of the guideline.

**Study characteristics**
Three studies compared dexamethasone with standard care *[4][12][8]*, three compared hydrocortisone with standard care *[13][14][9]* and three compared methylprednisolone with standard care *[11][20][19]*.

Disease severity was reported independently for each trial. Definitions included patients who required mechanical ventilation or NIV, PaO2/FiO2 < 200, positive end-expiratory pressure (PEEP) ≥ 5 cmH2O, and the presence of pneumonia or infiltrates on chest imaging.

Mean or median age ranged from 57 to 67 years in the corticosteroid groups and from 60 to 66 years in the standard care groups. The proportion of women was 32% (range 13% to 43%) in the corticosteroid groups and 29% (range 21% to 36%) in the standard care groups.

**What are the main results?**
Compared with standard care, corticosteroids probably reduce death in patients with severe and critical COVID-19. For every 1000 patients given corticosteroids, 51 more are likely to survive compared with those receiving standard care (RR 0.84 CI 95% 0.73 to 0.98; 5789 patients in 9 studies). Corticosteroids in patients requiring oxygen also probably reduce the composite outcome of requirement for invasive mechanical ventilation or death, and time to discharge from hospital.

In patients who do not require oxygen, corticosteroids probably increase death (RR 1.27 CI 95% 1.00 to 1.61; 1535 patients in 1 study) and the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death.

Indirect evidence of corticosteroid use in patients with other, similar indications shows no difference in the incidence of gastrointestinal bleeding, superinfections, neuromuscular weakness and neuropsychiatric effects. However, corticosteroid use was associated with an increase in hyperglycaemia (RR 1.16 CI 95% 1.08 to 1.25; 8938 patients in 8 studies).

**Our confidence in the results**
Certainty of the evidence for all outcomes is judged to be low for pregnant and breastfeeding women, and children and adolescents due to serious indirectness. This is in addition to concerns in the adult population about inconsistency in direction of effect and serious imprecision.

**Additional information**

**Pregnant and breastfeeding women**

A total of 4 pregnant women (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

**Children and adolescents**

Very few (unspecified) children/adolescents (from RECOVERY trial *[8]*) were included in the meta-analysis.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| **All-cause mortality [adults requiring** | Relative risiko 0.84 (CI 95% 0.73 — 0.98) Baseret på data fra | **316** per 1.000 | **265** per 1.000 | **Lav** På grund af alvorlig | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| oxygen] Within 28 days of commencing treatment<br>9 Kritisk | 5,789 patienter i 9 studier. [1] (Randomiserede studier) | Forskel: | **51 færre per 1.000** ( CI 95% 85 færre — 6 færre ) | inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [2] | risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge med behov for iltbehandling (lav tiltro) |
| **Invasive mechanical ventilation or death [adults requiring oxygen]** [3] Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 0.88 (CI 95% 0.79 — 0.97) Baseret på data fra 3,883 patienter i 1 studier. [4] (Randomiserede studier) | 320 per 1.000<br>Forskel: | 282 per 1.000<br>**38 færre per 1.000** ( CI 95% 67 færre — 10 færre ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [5] | Systemisk glukokortikoid nedsætter muligvis antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge med behov for iltbehandling |
| **Serious adverse events [adults requiring oxygen]** Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.8 (CI 95% 0.53 — 1.19) Baseret på data fra 696 patienter i 6 studier. [6] (Randomiserede studier) | 234 per 1.000<br>Forskel: | 187 per 1.000<br>**47 færre per 1.000** ( CI 95% 110 færre — 44 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [7] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis ikke antallet af patienter med alvorlige bivirkninger i betydelig grad (inden for 28 dage) blandt børn og unge med behov for iltbehandling |
| **Discharge from hospital [adults requiring oxygen]** Within 28 days of commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.1 (CI 95% 1.06 — 1.15) Baseret på data fra 4,952 patienter i 2 studier. [8] (Randomiserede studier) | 582 per 1.000<br>Forskel: | 640 per 1.000<br>**58 flere per 1.000** ( CI 95% 35 flere — 87 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig inkonsistente resultater, På grund af alvorlig manglende overførbarhed [9] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt børn og unge med behov for iltbehandling |
| **All-cause mortality [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 1.27 (CI 95% 1 — 1.61) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [10] (Randomiserede studier) | 140 per 1.000<br>Forskel: | 178 per 1.000<br>**38 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre — 85 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [11] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge uden behov for iltbehandling |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Invasive mechanical ventilation or death [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>9 Kritisk | Relative risiko 1.25 (CI 95% 1 — 1.57) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [12] (Randomiserede studier) | 155 per 1.000<br>Forskel: | 194 per 1.000<br>**39 flere per 1.000** ( CI 95% 0 færre — 88 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [13] | Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) hos børn og unge uden behov for iltbehandling |
| **Discharge from hospital [adults not requiring oxygen]** Within 28 days after commencing treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.96 (CI 95% 0.9 — 1.01) Baseret på data fra 1,535 patienter i 1 studier. [14] (Randomiserede studier) | 804 per 1.000<br>Forskel: | 772 per 1.000<br>**32 færre per 1.000** ( CI 95% 80 færre — 8 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [15] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrivelse fra hospital inden for 28 dage blandt børn og unge uden behov for iltbehandling i betydelig grad |
| **Gastrointestinal bleeding** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.06 (CI 95% 0.85 — 1.33) Baseret på data fra 5,403 patienter i 30 studier. [16] | 48 per 1.000<br>Forskel: | 51 per 1.000<br>**3 flere per 1.000** ( CI 95% 7 færre — 16 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [17] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad |
| **Super infections** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.01 (CI 95% 0.9 — 1.13) Baseret på data fra 6,027 patienter i 32 studier. [18] | 186 per 1.000<br>Forskel: | 188 per 1.000<br>**2 flere per 1.000** ( CI 95% 19 færre — 24 flere ) | **Lav** På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [19] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektion i betydelig grad |
| **Hyperglycaemia** End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 1.16 (CI 95% 1.08 — 1.25) Baseret på data fra 8,938 patienter i 24 studier. [20] | 286 per 1.000<br>Forskel: | 332 per 1.000<br>**46 flere per 1.000** ( CI 95% 23 flere — 72 flere ) | **Moderat** På grund af alvorlig manglende overførbarhed [21] | Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antal patienter med hyperglykæmi |
| **Neuromuscular weakness** | Relative risiko 1.09 (CI 95% 0.86 — 1.39) Baseret på data fra | 69 per 1.000 | 75 per 1.000 | **Lav** På grund af alvorlig | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af |

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| End of treatment<br>6 Vigtig | 6,358 patienter i 8 studier. [22] | Forskel: | **6 flere per 1.000** ( CI 95% 10 færre — 27 flere ) | manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [23] | patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad |
| **Neuropsychiatric effects**<br>End of treatment<br>6 Vigtig | Relative risiko 0.81 (CI 95% 0.41 — 1.63) Baseret på data fra 1,813 patienter i 7 studier. [24] | 35<br>per 1.000<br>Forskel: | 28<br>per 1.000<br>**7 færre per 1.000** ( CI 95% 21 færre — 22 flere ) | **Lav** manglende overførbarhed, upræcist effektestimat, På grund af alvorlig manglende overførbarhed, På grund af alvorlig upræcist effektestimat [25] | Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatrisk effekt i betydelig grad |

1. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: Edalatifard 2020, CoDEX 2020, COVID STEROID 2020, Steroids-SARI 2020, METCOVID 2020, RECOVERY, CAPE COVID 2020, DEXA-COVID 19 2020, REMAP-CAP 2020, RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
2. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
3. The number of patients with severe illness (i.e. who do not require mechanical ventilation at enrolment) that progress to requiring invasive mechanical ventilation or death within 28 days
4. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
5. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
6. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: DEXA-COVID 19 2020, CAPE COVID 2020, COVID STEROID 2020, Steroids-SARI 2020, CoDEX 2020, REMAP-CAP 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
7. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
8. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY, RECOVERY, Edalatifard 2020. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
9. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** The direction of the effect is not consistent between the included studies. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
10. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
11. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study, Wide confidence intervals.
12. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
13. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
14. Systematisk oversigtsartikel [3] med inkluderede studier: RECOVERY. **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
15. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Only data from one study.
16. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
17. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist**

**effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
18. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
19. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
20. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
21. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied.
22. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
23. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.
24. Systematisk oversigtsartikel [6] . **Baselinerisiko/komparator:** Kontrolarm i reference brugt til interventionen.
25. **Manglende overførbarhed: alvorligt.** Differences between the population of interest and those studied. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Wide confidence intervals.

## 4.4.2 Systemisk glukokortikoid til børn og unge uden behov for ilt

Stærk anbefaling mod

Anvend ikke rutinemæssigt systemisk glukokortikoid til børn og unge med covid-19 uden behov for ilt (mild/moderat sygdom), da det er usandsynligt, at behandlingen samlet set er gavnlig for denne gruppe af patienter.

*Anbefalingen gælder børn og unge under 16 år.*

*Systemisk glukokortikoid kan fortsat anvendes på andre evidensbaserede indikationer til børn og unge med covid-19, fx. autoimmune sygdomme, astmatisk bronkitis, alvorlige infektionssygdomme inklusiv meningitis, svært lungesvigt, og anafylaktisk shock.*

### Nøgleinformationer

#### Gavnlige og skadelige virkninger

Væsentlige ulemper

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis risikoen for at dø og antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt. Evidensgrundlaget fra voksne forventes at kunne extrapoleres til børn og unge med covid-19 uden behov for ilt.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø blandt børn og unge med covid-19 uden behov for iltbehandling. Analyser viser, at blandt voksne er der 38 flere dødsfald per 1000 indenfor 28 dage ved behandling med systemisk glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid øger muligvis også det sammensatte outcome '*invasiv mekanisk ventilation eller død.*' Analyser viser, at der blandt voksne er 39 flere events per 1000 ved behandling med systemiske glukokortikoid sammenlignet med standardbehandling alene.

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrives fra hospital inden for 28 dage blandt børn og unge uden behov for iltbehandling.

**Kritiske outcomes (børn og unge uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid øger muligvis risikoen for at dø (af alle årsager, inden for 28 dage) (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger muligvis antallet af patienter med behov for invasiv mekanisk ventilation eller risikoen for at dø (inden for 28 dage) (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (børn og unge uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter, der udskrivelse fra hospital inden for 28 dage (lav tiltro)

**Vigtige outcomes (opgjort samlet for børn og unge med og uden behov for ilt)**

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med gastrointestinal blødning i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med superinfektioner i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid øger sandsynligvis antallet af patienter med hyperglykæmi (moderat tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuromuskulær svækkelse i betydelig grad (lav tiltro)

Systemisk glukokortikoid påvirker muligvis ikke antallet af patienter med neuropsykiatriske effekter i betydelig grad (lav tiltro)

## Kvaliteten af evidensen

Lav

Kvaliteten af evidensen for de kritiske outcomes er samlet set lav, i det der er lav tiltro til de to kritiske outcomes.

Evidensgrundlaget omfatter primært voksne med COVID-19, og børn og unge var kun i meget begrænset omfang inkluderet i studierne. Kvaliteten af evidensen er derfor nedgraderet én gang på grund af indirekte population.

Herudover er det kritiske outcome *død af alle årsager* nedgraderet én gang på grund af alvorlig heterogenitet (retning af effekt ikke konsistent) og det kritiske outcome *invasiv mekanisk ventilation eller død er* nedgraderet én gang på grund af alvorligt upræcist effektestimat (kun ét studie).

## Patientpræferencer

Ingen betydelig variation forventet

Hvis patienter og pårørende informeres grundigt om gavnlige og skadelige virkninger ved behandlingen, forventes der ikke stor variation i patientpræferencer.

Da anbefalingerne for iltkrævende og ikke-iltkrævende børn/unge går i hver sin retning, kan der være variation i patientpræferencer i en hvis udstrækning. Nogle patienter vil måske foretrække systemisk glukokortikoid, selvom de ikke har behov for ilt, i håbet om at det kan forebygge progression af sygdommen. En forklaring af forskellen på forebyggelse af forværring i tilstanden (alvorlig sygdom) versus behandling af kritisk sygdom kan i den sammenhæng være hjælpsom.

## Andre overvejelser

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid, forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ressourceforbrug.

## Equity

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Da anbefalingen går på fravær af behandling med systemisk glukokortikoid, forventes der ikke at være udfordringer i forhold til ulighed i sundhed.

## Acceptability

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes at være acceptabelt for både patienter, pårørende og sundhedspersonale.

**Feasibility**

Ingen væsentlige problemer med anbefalet alternativ

Fravær af behandling med systemisk glukokortikoid forventes ikke at udgøre en praktisk udfordring.

## Rationale

Der blev i formuleringen af anbefalingen lagt vægt på, at systemisk glukokortikoid sandsynligvis øger dødelighed og behov for invasiv mekanisk ventilation hos voksne med covid-19 uden behov for ilt, og at dette forventes at kunne ekstrapoleres til børn og unge med covid-19 uden behov for ilt.

Samtidig forventes patienterne i overvejende grad at ville afstå fra interventionen.

Arbejdsgruppen vurderer, at det er usandsynligt, at interventionen har gavnlige virkninger for børn og unge med covid-19 uden behov for ilt.

## Fokuseret Spørgsmål

**Population:** Children or adolescents below 16 years with covid-19 who do not require oxygen [adapted from general adult population]

**Intervention:** Corticosteroids

**Sammenligning:** Standard care

## Sammenfatning

See summary for 'Children and adolescents with COVID-19 [adapted from the adult population] - Corticosteroids vs Standard care'.

| **Outcome** Tidsramme | **Resultater og målinger** | **Comparator** Standard care | **Intervention** Corticosteroids | **Tiltro til estimaterne** (at de afspejler den sande effekt i populationen) | **Sammendrag** |
|---|---|---|---|---|---|
| See evidence profile for 'Children and adolescents with COVID-19 [adapted from general adult population]- Corticosteroids vs Standard care' | | | | | |

# 6. Implementering

**Regionerne og regionernes sygehuse** spiller en vigtig rolle i at understøtte implementeringen af de nationale kliniske anbefalinger gennem formidling af anbefalingernes indhold og ved at understøtte anvendelse i daglig klinisk praksis. For at understøtte anbefalingernes anvendelse lokalt, er det hensigtsmæssigt, at de nationale kliniske anbefalinger samstemmes med eller integreres i de forløbsbeskrivelser, instrukser og vejledninger, som allerede anvendes her. Regionerne bør således sikre, at de anbefalinger, som må være relevante for specialiserede afdelinger på sygehusniveau, indarbejdes i instrukser og vejledninger i den pågældende region.

**De faglige selskaber er en vigtig aktør i at udbrede kendskabet til anbefalingerne.** Der foreslås, at de nationale kliniske anbefalinger omtales på de relevante faglige selskabers hjemmeside, evt. med orientering om, hvad den indebærer for det pågældende speciale og med et link til den fulde version af retningslinjen. Her tænkes særligt på Dansk Selskab for Infektionsmedicin (DSI), Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin (DASAIM), Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi (DSOG) og Dansk Selskab for Pædiatri (DPS). Der opfordres ligeledes til, at anbefalinger præsenteres på årsmøder i regi af de faglige selskaber og på lægedage. Information kan også formidles via medlemsblade og elektroniske nyhedsbreve.

Desuden foreslås, at anbefalingernes indhold formidles til patienter og pårørende, og at relevante patientforeninger som Danske Patienter, Forældre og Fødsel og Ældresagen spiller en rolle heri.

Implementering af de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 er som udgangspunkt et regionalt og kommunalt ansvar. Dog ønsker Sundhedsstyrelsen at understøtte implementeringen. I foråret 2014 publicerede Sundhedsstyrelsen således en værktøjskasse med konkrete redskaber til implementering. Den er tilgængelig som et elektronisk opslagsværk på www.sst.dk. Værktøjskassen bygger på evidensen for effekten af interventioner, og den er tænkt som en hjælp til lederen eller projektlederen, der lokalt skal arbejde med implementering af forandringer af et vist omfang.

# 7. Monitorering

Arbejdsgruppen arbejder på, at få implementeret central monitorering af kernedata gennem en regional eller national kvalitetsdatabase og undersøger endvidere mulighederne for at monitorere anbefalingerne i de danske registre.

En regional eller national database vil muliggøre løbende monitorering af anvendelsen og udbredelsen af den nationale kliniske anbefaling (effekt- og procesindikatorer), og den vil kunne anvendes til at besvare eksisterende og kommende kliniske spørgsmål, fx. hvad angår varianter, vaccinationsstatus, prognostiske faktorer, og heterogene behandlingseffekter.

# 8. Opdatering og videre forskning

**Opdatering**

Anbefalingerne i disse nationale kliniske anbefalinger udgør en levende retningslinje. Det vil sige at evidensgrundlaget og anbefalinger i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området, ligesom retningslinjen løbende udvides med nye fokuserede spørgsmål og nye anbefalinger i takt med behov og ny viden på området.

**Videre forskning**

Afsnittet vil løbende blive opdateret i takt med at nye anbefalinger tilføjes til retningslinjen.

Arbejdsgruppen har identificeret en række forskningsprioriteter indenfor de forskellige lægemidler.

*Systemisk glukokortikoid:*

- Effekten af systemisk glukokortikoid hos gravide, ammende, og børn/unge med moderat og alvorlig/kritisk covid-19
- Effekten af standarddosis (lavdosis) versus højdosis systemisk glukokortikoid
- Effekten af systemisk glukokortikoid på de aktuelle virusvarianter

## 9. Beskrivelse af anvendt metode

Den anvendte graduering af evidensens kvalitet og anbefalingsstyrke baserer sig på GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Se også: http://www.gradeworkinggroup.org

Sundhedsstyrelsen har udarbejdet en metodehåndbog for nationale kliniske anbefalinger som kan tilgås via www.sst.dk. Metodehåndbogen indeholder en beskrivelse af den metodiske tilgang og processen for udarbejdelse af evidensbasererede nationale kliniske anbefalinger.

Alle anbefalinger i disse nationale kliniske anbefalinger er udarbejdet på baggrund af evidensgrundlaget fra en eksisterende australsk retningslinje "Australian guidelines for the critical care of people with COVID-19" udarbejdet af Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Den australske retningsline er en levende guideline. Det vil sige at evidensgrundlaget og anbefalinger og i retningslinjen opdateres løbende i takt med, at der kommer ny viden på området. Retningslinjen er udgivet elektronisk i Magicapp.org.

Den australske retningslinje er udarbejdet efter GRADE-metoden, og har herved brugt den samme metode som Sundhedsstyrelsen anvender ved udarbejdelse af nationale kliniske anbefalinger.

Arbejdsgruppen bag denne NKA har formuleret og prioriteret deres egne PICO-spørgsmål, der er relevante for klinisk praksis i Danmark og som kan besvares ud fra evidensgrundlaget i den australske retningslinje. De outcome, der er valgt i den australske retningslinje, er blevet diskuteret i forhold til relevans for danske forhold. Det er vurderet, om hvert enkelt outcome er et kritisk eller vigtigt outcome for at kunne formulere en anbefaling i en dansk kontekst.

Udgangspunktet for udarbejdelsen af anbefalingerne er, at Sundhedsstyrelsen ikke selvstændigt foretager nye litteratursøgninger eller tilføjer ny litteratur eller nye outcome, men i takt med at den australske gruppe opdaterer deres evidensgrundlag, vil arbejdsgruppen opdatere anbefalingerne i denne NKA.

Anbefalingerne vil løbende blive sendt i offentlig hørring og peer review. De vil blive publiceret og opdateret løbende i takt med udarbejdelsen.

Arbejdsgruppen har for alle PICO-spørgsmål gennemgået evidensgrundlaget i den australske retningslinje. Med udgangspunkt i evidensprofilerne har arbejdsgruppen foretaget deres egne vurderinger af resultaterne og tiltroen til estimaterne. Disse vurderinger er dokumenteret i evidensprofilerne for hvert PICO-spørgsmål. Evidensgrundlaget og resultaterne er gennemgået, og der er udarbejdet selvstændige anbefalinger tilpasset danske forhold. Balancen mellem gavnlige og skadelige virkninger, kvaliteten af evidensen samt patientpræferencer er blevet diskuteret. Herefter er der taget stilling til anbefalingernes retning og styrke og ordlyden af de enkelte anbefalinger samt hvilke handlingsanvisende praktiske oplysninger, der er vigtige at formidle i forhold til danske forhold. På denne måde er hele evidensgrundlaget og alle resultater blevet vurderet, og arbejdsgruppen har udarbejdet egne anbefalinger tilpasset danske forhold.

Der er foretaget en AMSTAR-vurdering af den australske retningslinje. AMSTAR-vurderingen kan tilgås her.(først ved publicering, kan for høringsversionen rekvireres ved henvendelse til SST).

## 10. Fokuserede spørgsmål

**Fokuseret spørgsmål 1: Bør man anvende systemisk glukokortikoid til patienter med moderat og alvorlig/kritisk covid-19?**

Population
Patienter med moderat sygdom og alvorlig/kritisk sygdom

a. Voksne
b. Gravide/ammende
c. Børn/unge

Intervention
Systemisk glukokortikoid

Sammenligning
Ingen systemeisk glukokortikoid

| Outcome | Tidsramme | Kritisk/Vigtigt |
|---|---|---|
| Død alle årsager | Længste follow-up | Kritisk |
| Invasiv mekanisk ventilation | Længste follow-up | Kritisk |
| Alvorlige bivirkninger | Længste follow-up | vigtigt |
| Gastrointestinal blødning | Længste follow-up | Vigtigt |
| Hyperglykæmi | Længste follow-up | Vigtigt |
| neuromuskulær svækkelse | Længste follow-up | Vigtigt |
| neuropsykiatrisk effekt | Længste follow-up | Vigtigt |
| Superinfektion | Længste follow-up | Vigtigt |
| Udskrivelse fra hospital | Længste follow-up | Vigtigt |

Udvalget af outcome kan ændre sig i takt med at nye data bliver tilgængelige. Der tages udgangspunkt i core outcome sets https://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1538, samt outcome, der vurdere at være klinisk relevante for klinikere og patienter.

En fuld liste over alle planlagte fokuserede spørgsmål kan se her

## 11. Arbejds- og referencegruppe

**Arbejdsgruppen**
Arbejdsgruppen for de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af covid-19 består af følgende personer:

- Anna Aabakke, udpeget af Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
- Bodil Rasmussen, udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- David Peick Sonne, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
- Isik Somuncu Johansen, udpeget af  Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Jannik Helweg-Larsen, udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Jens-Ulrik Stæhr Jensen, udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab
- Malene Plejdrup Hansen, udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Marianne Kragh Thomsen, udpeget af Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
- Marie Sørensen, udpeget af Dansk Sygepleje Selskab
- Marie-Louise von Linstow, udpeget af Dansk Pædiatrisk Selskab
- Michael Dalager-Pedersen, udpeget af Dansk Selskab for Infektionsmedicin
- Nanna Reiter, udpeget af Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
- Jørn Dalsgaard Nielsen udpeget af Dansk Selskab for Trombose og Hæmeostase (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Jakob Stensballe, udpeget af Dansk Selskab for Trombose og Hæmeostase (deltager i anbefalinger vedr. tromboseprofylakse)
- Yderligere udpegninger kan tilføjes ved behov

Danske Patienter blev inviteret til at udpege deltagere, men havde ikke mulighed for ar stille med repræsentanter til arbejdsgruppen.

**Sekretariatet i Sundhedsstyrelsen**

Sekretariatet for arbejdsgruppen består af følgende personer:

- Simon Tarp, formand
- Morten Hylander Møller, fagkonsulent
- Merete Storgaard, fagkonsulent
- Jeanett Friis Rohde, metodekonsulent
- Anja Ussing, metodekonsulent
- Fie Madvig Larsen projektleder
- Kirsten Birkefoss, søgespecialist

Fagkonsulenterne har som en del af sekretariatet været overordnet ansvarlig for litteraturgennemgangen og for at udarbejde udkast til anbefalingen til drøftelse i arbejdsgruppen.

**Habilitetsforhold**
En person, der virker inden for det offentlige, og som har en personlig interesse i udfaldet af en konkret sag, må ikke deltage i behandlingen af denne sag. Hvis en person er inhabil, er der risiko for, at han eller hun ikke er uvildig ved vurderingen af en sag. Der foreligger habilitetserklæringer for alle arbejdsgruppemedlemmer. Habilitetserklæringerne kan tilgås her

**Referencegruppen**

Referencegruppen er udpeget af  regioner, kommuner, patientforeninger og andre interessenter på området. Referencegruppens opgave har bestået i at kommentere på afgrænsningen af retningslinjen, de udvalgte fokuserede spørgsmål samt det faglige indhold.

Referencegruppen for de nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af COVID-19 består af følgende personer:

- Anne-Mette Ørkild Mud, Amgros
- Hanne Lomholt Larsen, Lægemiddelstyrelsen

- Hanne Rolighed, Danske Regioner/ Tværregionalt Forum for Koordination af Medicin
- Henrik Nielsen, Region Nordjylland
- Jan Gerstoft, Region Hovedstaden
- Janne Jensen, Region Syddanmark
- Lothar Wiese, Region Sjælland
- Sandra Husted Manata, Sundhedsministeriet
- Steen Werner Hansen, Medicinrådet

Region Midtjylland blev inviteret til at deltage, men havde ikke mulighed for ar stille med en repræsentant til referencegruppen.

**Peer review og høring**
De nationale kliniske anbefalinger om brug af lægemidler ved forebyggelse og behandling af COVID-19 har forud for udgivelsen været i høring blandt følgende høringsparter:

- *Oplistning af høringsparter der har afgivet høringssvar*

Anbefalingerne er desuden i samme periode peer reviewet af:

- *Lars Haukali Høj Omland, afdelingslæge, ph.d, Infektionsmedicinskafdeling, Rigshospitalet*

## 12. Begreber og forkortelser

Beskrivelser af udvalgte SARS-CoV-2-virusvarianter kan findes på: https://covid19.ssi.dk/virusvarianter/virusvariantbeskrivelser

Detaljeret beskrivelse af genom epidemiologi nationalt og globalt kan findes på: https://nextstrain.org/ncov/open/global

| Begreb | Forklaring |
|---|---|
| Absolut effekt | Effekten af en given intervention målt i absolutte tal. Hvis risikoen for at dø af en sygdom f.eks. er 3 per 1,000 og en behandling nedsætter denne risiko til 2 per 1,000, er den absolutte effekt 1 per 1,000. Den tilsvarende relative effekt er en 33% reduktion af dødeligheden, hvilket kan synes mere imponerende, men kan give et misvisende indtryk af den virkelige effekt. Derfor foretrækkes det normalt at præsentere absolutte frem for relative effekter. Bemærk, at den absolutte effekt vil variere med hyppigheden (prævalensen) af et givent udfald, selvom den relative effekt er konstant. Dette kan have betydning, f.eks. ved vurdering af behandlingers relevans i forskellige subgrupper af patienter. |
| AGREE | Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation. Værktøj til kvalitetsvurdering af guidelines. |
| AMSTAR | A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. Værktøj til kvalitetsvurdering af systematiske oversigtsartikler. |
| ARDS | (eng. acute respiratory distress syndrome), tilstand med akut indsættende diffuse inflammatoriske skader i lungerne. |
| Baseline risiko | Ved dikotome udfald (”enten-eller” udfald) betegner det risikoen for et givet udfald ved forsøgets begyndelse. Ved kontinuerte udfald (”udfald målt på en skala”) betegner det en gennemsnitlig målt værdi ved forsøgets begyndelse. Et relateret begreb, assumed risk, findes i Summary of Findings tabellen, hvor det betegner risikoen for et givet udfald i forsøgets kontrolgruppe, eller en risiko i en kontrolgruppe hentet fra f.eks. befolkningsstatistik eller observationelle studier. |
| Bias | Bias er systematiske fejl i et studie, der fører til over- eller underestimering af effekten |
| Blinding | Blinding indebærer, at det under forsøget er ukendt hvilken gruppe en deltagerne er fordelt til. Flere parter kan være blindet, f.eks. deltageren, behandleren, den der vurderer udfald, og den der analyserer data. |
| 95% CI | 95% Konfidensinterval |
| Confounding | En confounder er et fænomen, som kan mudre et forskningsresultat således, at man drager ukorrekte konklusioner om sammenhænge mellem årsag og virkning. |
| Covid-19 | Sygdom efter infektion med coronavirus SARS-CoV-2 |
| ECMO | (eng. extra corporal membrane oxygenation), hjerte-lungemaskine. |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation system er et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger. GRADE-processen starter med fokuserede spørgsmål, hvor også alle de kritiske og vigtige outcome er specificerede. Efter at evidensen er identificeret, giver GRADE eksplicitte kriterier, hvormed man kan vurdere tiltroen til evidensen fra meget lav til høj. Kriterierne er: risiko for bias, inkonsistens, unøjagtighed, overførbarhed samt risikoen for publikations bias. Graderingen af evidensen sker i to etaper. Først graderes tiltroen til estimaterne af effekten for de enkelte outcome. Herefter graderes den samlede evidens for det fokuserede spørgsmål. |
| HFNO | (eng. high-flow nasal oxygen), modalitet til iltbehandling |
| IV | Intravenøs (medicin indsprøjtning direkte i en vene). |

| | |
|---|---|
| Hazard ratio (HR) | Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe for eksempel er 10 per 100, mens den er 20 per 100 i kontrolgruppen, er hazard ratio 2. Angives normalt med et sikkerhedsinterval (konfidensinterval). |
| Heterogenitet | Inkonsistens i mellem resultater fra forskellige studier. Måles f.eks ved I2, se nedenfor |
| $I^2$ | Angiver den procentdel af variansen i en meta-analyse som skyldes heterogenitet. Heterogensitet udtrykker forskelle i resultaterne i de inkluderede studier. Hvis $I^2$ er høj (>50%) kan det være et udtryk for de inkluderede studier viser forskellige resultater |
| Incident | Ny begivenhed eller hændelse. Forstås som optrædende for første gang |
| Intervention | Den behandling/indsats man vil komme med en anbefaling vedrørende. |
| ITA | Intensiv afdeling |
| Klinisk relevant | Et resultat er klinisk relevant, hvis størrelsen af estimatet er relevant for patienterne. |
| Mean Difference (MD) | Den gennemsnitlige forskel mellem to grupper. |
| Metaanalyse | En statistisk metode til at sammenfatte resultaterne af individuelle videnskabelige forsøg, til et overordnet estimat af størrelsen på behandlingseffekter. Behandlingseffektens samlede størrelse kan angives på forskellig måde, for eksempel som en relativ risiko, en odds ratio, eller en standardiseret, gennemsnitlig forskel mellem grupperne (SMD). |
| NIV | Non-invasiv ventilation (respiratorbehandling via maske) |
| Outcome | Udfald. Forhold, man ønsker at måle en effekt på f.eks. smerte, livskvalitet eller død. Outcome vurderes som enten kritiske eller vigtige for at kunne give en anbefaling. De kritiske outcome er styrende for anbefalingen. |
| PaO2/FiO2 | Forholdet mellem partialtrykket af ilt i arterielt blod og fraktionen af ilt i indåndingsluften (et mål for sværhedsgraden af lungesygdom) |
| PEEP | Positive end-expiratory pressure |
| PICO | De fokuserede spørgsmål udgør grundlaget for den efterfølgende udarbejdelse af litteratursøgningsstrategi, inklusions- og eksklusionskriterier, fokus ved læsning af litteratur, samt formulering af anbefalinger. De fokuserede spørgsmål specificerer patientgruppen, interventionen og effekter. Dette afspejles i akronymet PICO (Population, Intervention, Comparison and Outcomes). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen. |
| PIRO | PIRO Fokuserede spørgsmål omhandler diagnostiske test afspejles i akronymet PIRO (Population, Index test, Reference standard and Outcome). For yderligere beskrivelse henvises til NKR metodehåndbogen. |
| PO | Per oral (medicin indtages gennem munden) |
| Population | Målgruppen for anbefalingen. |
| Prospektivt kohortestudie | Et studie, som omhandler en afgrænset gruppe af personer som følges gennem et afgrænset tidsinterval |
| Prævalens | Andelen af en population med en bestemt tilstand |
| Randomiserede forsøg | Studier hvor forsøgsdeltagere fordeles tilfældigt mellem to eller flere grupper, der får forskellig (eller ingen) behandling. Den tilfældige fordeling skal sikre, at de to studiegrupper bliver så ens, at den eneste variation mellem grupperne udgøres af, hvilken behandling personerne tilbydes |
| RCT | (eng. randomised controlled trial), forkortelse for randomiseret forsøg |
| Relativ effekt | Se under Absolut effekt. |
| Relativ risiko (RR) | Betegner en ratio mellem to rater af udfald. Hvis raten af dødsfald i en interventionsgruppe fx er 10 pr. 100, mens den er 20 pr. 100 i kontrolgruppen, er den relative risiko 2. Angives normal med et sikkerhedsinterval. |
| SARS-CoV-2 | Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 |

| | |
|---|---|
| Sensitivitet | Andelen af de syge, der er korrekt identificerede som syge (sandt positive). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 % |
| Statistisk signifikant | Statistisk signifikans betegner, om estimatet af en behandlingseffekt er tilstrækkeligt præcist til, at man vil anse det for usandsynligt, at resultatet er fremkommet ved en tilfældighed. Oftest benytter man et konfidensinterval på 95 % omkring effektestimatet, hvilket vil sige, at det sande effektestimat vil være inkluderet i konfidensintervallet i 95 af 100 forsøg udført på samme måde. Denne grænse er valgt ud fra en konvention, ikke en naturlov, og der er derfor ikke tale om et egentligt videnskabeligt bevis for en effekt, hvis et resultat er statistisk signifikant – der er tale om en sandsynliggørelse. |
| Standardiseret gennemsnitlige forskel (SMD) | Kommer af standardised mean difference. For outcome, der bliver målt med forskellige skalaer i de inkluderede studier, for eksempel smerte målt på en 10 punktsskala i et studie og på en 7 punktsskala i et andet studie, er det nødvendigt at standardisere for at kunne lave en meta-analyse. Enheden bliver nu standardafvigelser i stedet for de enheder skaler oprindeligt brugte, eksempelvis point på en given skala. Som en tommelfingerregel kan resultater under 0,3 tolkes som en lille effekt, 0,3 til 0,8 som en mellem effekt og over 0,8 som en stor effekt |
| Specificitet | Andelen af de raske, der er korrekt identificerede som raske (sandt negative). Opgøres som decimaltal i intervallet 0,00 til 1,00 eller som procent i intervallet 0 til 100 % |
| Standard Deviation (SD) | Standardafvigelse |
| Standard Error (SE) | Standardfejl |
| TAU | (eng. treatment as usual), vanlig behandling |

# Referencer

1. Ramakrishnan S, Nicolau DV, Langford B, Mahdi M, Jeffers H, Mwasuku C, et al. : Inhaled budesonide in the treatment of early COVID-19 (STOIC): a phase 2, open-label, randomised controlled trial. Lancet Respiratory Medicine 2021; Pubmed Journal

2. Blank for Blank.

3. Systemic corticosteroids for COVID-19.

4. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, 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 2020; Pubmed Journal

5. Petersen MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjær M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID) trial: protocol and statistical analysis plan. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2020; Pubmed Journal

6. World Health Organization : Corticosteroids for COVID-19, Living Guidance. 2 September 2020; Link

7. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochwerg B, et al. : 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. CMAJ 2020;192(27):E756-E767 Pubmed Journal

8. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. : Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; Pubmed Journal Link

9. Munch MW, Meyhoff TS, Helleberg M, Kjaer M-BN, Granholm A, Hjortsø CJS, et al. : Low-dose hydrocortisone in patients with COVID-19 and severe hypoxia: the COVID STEROID randomised, placebo-controlled trial. Acta Anaesthesiologica Scandinavica 2021; Pubmed Journal

10. Yu L-M, Bafadhel M, Dorward J, Hayward G, Saville BR, Gbinigie O, et al. : Inhaled budesonide for COVID-19 in people at high risk of complications in the community in the UK (PRINCIPLE): a randomised, controlled, open-label, adaptive platform trial. Lancet 2021;398(10303):843-855 Pubmed Journal

11. Du B, Weng LI : Glucocorticoid therapy for COVID-19 critically ill patients with severe acute respiratory failure. ClinicalTrials.gov 2020; Link

12. Villar J, Añón JM, Ferrando C, Aguilar G, Muñoz T, Ferreres J, et al. : Efficacy of dexamethasone treatment for patients with the acute respiratory distress syndrome caused by COVID-19: study protocol for a randomized controlled superiority trial. Trials 2020;21(1):717 Pubmed Journal

13. Dequin P-F, Heming N, Meziani F, Plantefève G, Voiriot G, Badié J, et al. : Effect of hydrocortisone on 21-day mortality or respiratory support among critically ill patients with COVID-19: a randomized clinical trial. JAMA 2020; Pubmed Journal

14. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. : 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 2020; Pubmed Journal

15. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, Agoritsas T, Belley-Cote E, D'Aragon F, et al. : Corticosteroids in sepsis: an updated systematic review and meta-analysis. Critical Care Medicine 2018;46(9):1411-1420 Pubmed Journal

16. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. : Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. Wiener klinische Wochenschrift 2021;133(7):303-311 Journal Link

17. Jamaati H, Hashemian SM, Farzanegan B, Malekmohammad M, Tabarsi P, Marjani M, et al. : No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. European journal of pharmacology 2021;897 173947 Journal Link

18. Tang X., Feng Y-M, Ni J-X, Zhang J-Y, Liu L-M, Hu K., et al. : Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. Respiration 2021;100(2):116-126 Journal Link

19. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. : Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. European Respiratory Journal 2020; Pubmed Journal

20. Jeronimo CMP, Farias MEL, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, 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 2020; Pubmed Journal

21. RECOVERY Collaborative Group : Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet 2021;397(10285):1637-1645 Pubmed Journal

22. Tocilizumab for COVID-19.

23. Rosas IO, Diaz G, Gottlieb RL, Lobo SM, Robinson P, Hunter BD, et al. : Tocilizumab and remdesivir in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. Intensive Care Medicine 2021; Pubmed Journal

24. Soin AS, Kumar K, Choudhary NS, Sharma P, Mehta Y, Kataria S, et al. : Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Respiratory Medicine 2021;9(5):511-521 Pubmed Journal

25. Wang D, Fu B, Peng Z, Yang D, Han M, Li M, et al. : Tocilizumab in patients with moderate or severe COVID-19: a randomized, controlled, open-label, multicenter trial. Frontiers of Medicine 2021; Pubmed Journal

26. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. : Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. BMJ 2021;372 n84 Pubmed Journal

27. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, et al. : Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. New England Journal of Medicine 2021; Pubmed Journal

28. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P : Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; Pubmed Journal

29. Therapeutic Goods Administration : Australian Product Information: Actemra (tocilizumab). March 2020; Link

30. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. : Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: a randomized clinical trial. JAMA Internal Medicine 2020; Pubmed Journal

31. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. : Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. New England Journal of Medicine 2020; Pubmed Journal

32. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. : Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2020; Pubmed Journal

33. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, et al. : Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. New England Journal of Medicine 2021; Pubmed Journal

34. US Food and Drug Administration : Emergency use authorization (EUA) of remdesivir (GS-5734). 2020; Link