



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Glucocorticoïdinjecties voor lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen tijdens de COVID-19- pandemie

Leidraad



NEDERLANDSE
ORTHOPAEDISCHE
VERENIGING | NOV



NEDERLANDSE
VERENIGING VOOR
ANESTHESIOLOGIE



Nederlandse Vereniging voor
Radiologie



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	3
Disclaimer	3
Introductie	4
Overwegingen	5
Aanbevelingen.....	8
Literatuur	9

Samenstelling van de werkgroep

De werkgroep is samengesteld om een leidraad te formuleren over de behandeling met glucocorticoïdinjecties voor de lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen tijdens de COVID-19-pandemie. Alle werkgroepleden zijn door de wetenschappelijke verenigingen gemandateerd voor deelname aan deze werkgroep.

Werkgroep:

- Hennie Verburg, orthopeed, Reinier Haga Orthopedisch Centrum – NOV
- Willem Luiten, anesthesioloog-pijnspecialist – NVA
- Jasper Broen, reumatoloog en klinisch farmacoloog, Máxima MC – NVR
- Suzanne Diepstraten, radioloog, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis - NVVR

Bij het opstellen van dit document hebben de volgende personen namens hun vereniging meegelezen:

- Daniel van Raalte, internist-endocrinoloog, Amsterdam UMC - NIV
- Eefje Meulenbergh, klinisch geriater, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis – NVKG

Met ondersteuning van

- Andrea Kortlever – van der Spek, junior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Linda Wesselman, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Disclaimer

Algemeen

De werkgroep bestaande uit afvaardiging vanuit de NOV, NVA, NVR en NVVR heeft de grootste mogelijke zorg besteed aan de inhoud van deze leidraad. Desondanks accepteert zij geen aansprakelijkheid voor eventuele onjuistheden in dit document, voor enigerlei schade of voor andersoortige gevolgen die voortvloeien uit of samenhangen met het gebruik van deze leidraad.

Copyright

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

Looptijd

Deze leidraad is geldig vanaf 28 oktober 2020.

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

Introductie

Probleembeschrijving

Patiënten met pijn of steriele ontstekingen kunnen baat hebben bij een eenmalige of herhaalde behandeling met glucocorticoïdinjecties. Deze behandelingen kunnen verlichting van ontstekingsreacties en pijn bewerkstelligen. Glucocorticoïden kunnen echter ook de klaring van een virus beïnvloeden. Voor de behandeling met glucocorticoïdinjecties is er vaak een extra contactmoment tussen specialist en patiënt nodig. Hierdoor ontstaat er een extra besmettingsrisico voor zowel patiënt als behandelaar.

Vanuit het veld is een behoefte aan aanbevelingen over het gebruik van glucocorticoïdinjecties voor de lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen tijdens de COVID-19-pandemie.

Totstandkoming leidraad

Voor deze leidraad is een systematische literatuursearch uitgevoerd. Vanwege de beperkte literatuur, is de leidraad voornamelijk gebaseerd op overwegingen van de werkgroep. De werkgroep heeft de overwegingen gebaseerd op de beschikbare literatuur over het onderwerp, aangevuld met ervaringen uit de kliniek tijdens de COVID-19-pandemie.

Literatuur glucocorticoïden en COVID-19

Er is een rapid review uitgevoerd naar het effect van behandeling met glucocorticoïden bij patiënten met chronische aandoeningen op het beloop van een SARS-CoV-2-infectie (zie bijlage 1). Er werd gezocht naar studies over de behandeling met glucocorticoïden bij patiënten met chronische aandoeningen tijdens de COVID-19-pandemie in de databases en online bronnen (PubMed, Embase, Google Scholar, MedRxiv) tot en met 2 juli 2020. De relevante opbrengst van deze search betrof slechts één retrospectief vergelijkende studie (Gianfrancesco, 2020), welke een associatie beschrijft tussen het gebruik van glucocorticoïden en ziekenhuisopname in mensen met reumatische aandoeningen. Het effect is echter onduidelijk gezien de relatief kleine patiëntenpopulatie en het overschrijden van de grenzen voor klinische besluitvorming (GRADE: imprecisie). Op basis van de literatuur die voldoet aan de PICO is het onduidelijk wat het effect is van glucocorticoïden injecties of orale glucocorticoïden voor de behandeling van pijn of steriele ontstekingen op het beloop van COVID-19. Er is behoefte aan studies die het effect van glucocorticoïdinjecties op het beloop van een SARS-CoV-2-infectie bij deze patiëntengroep bestuderen.

Overwegingen

Glucocorticoïdinjecties voor lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen worden, afhankelijk van de onderliggende etiologie intra-articulair, intrabursaal, peritendineus, perineuraal, intralesionaal of epiduraal toegediend. Het doel van de behandeling is remming van inflammatie, pijnreductie, verbetering van dagelijks functioneren en afname van gebruik van systemische pijnstillers (voornamelijk NSAID's en opioïden). Bij inflammatoire aandoeningen kan ook remming van gewrichtsdestructie een rol spelen. Behandeling met glucocorticoïden heeft naast de therapeutische effecten ook een breed scala aan bijwerkingen, met potentiële negatieve effecten. Mogelijke nadelen die relevant zijn in de context van COVID-19 zijn tijdelijke systemische immunosuppressie, en wanneer glucocorticoïden worden toegediend in de vorm van injectie, het risico op blootstelling aan SARS-CoV-2 (voor zowel patiënt als behandelaar) tijdens het polibezoek.

Hoewel het doel van de injecties lokale therapie betreft, hebben meerdere studies aangetoond dat er voor langere periode systemische effecten zijn na een lokale glucocorticoïdinjectie. Friedly (2018) beschrijft een hypocortisolisme drie weken na toediening van een eenmalige epidurale injectie met glucocorticoïden. De gegeven doseringen waren variabel en in een gedeelte van de patiënten >80 mg methylprednisolon of triamcinolon. De studie toont aan dat er voor langere periode een systemisch effect is na eenmalige lokale injectie bij het gebruik van methylprednisolon en triamcinolon. Dit langdurige effect werd in deze studie niet gezien bij behandeling met betamethason of dexamethason. Een andere studie met een case-control design beschrijft de effecten van eenmalige intra-articulaire injectie met bilateraal 80 mg methylprednisolonacetaat. Er wordt hypocortisolisme in 60% van de patiënten na 1 week, en in 10% na 8 weken gerapporteerd (Habib, 2014).

Er zijn ook complexe interacties tussen chronische pijn en het immuunsysteem, waarbij chronische pijn mogelijk een immunosuppressief effect heeft (Ren, 2010). Ook opiaten hebben een effect op de immunrespons. Studieresultaten met betrekking tot de klinische relevantie hiervan zijn echter tegenstrijdig (Plein, 2018).

De vraag is of de systemische effecten van glucocorticoïdinjecties zich uiten in een klinisch relevante immunosuppressie. Studies bij influenza en MERS-CoV lieten zien dat de virale replicatie verlengd werd bij behandeling met glucocorticoïden (Arabi, 2018). Hierdoor is de periode dat de patiënt anderen kan infecteren langer en de kans op nosocomiale infecties hoger. Een grote cohortstudie naar risico op influenza-infectie vond een verhoogde kans op infectie na eenmalige lokale injectie met glucocorticoïden in een populatie die werd gevaccineerd tegen influenza. Het betreft een relatief risico van 1,5 t.o.v. gevaccineerde patiënten die geen injectie met glucocorticoïden kregen (Sytsma, 2018). Gezien het lage absolute risico is de klinische relevantie hiervan laag. Tevens is het onduidelijk in hoeverre dit resultaat te vertalen is naar een infectie met SARS-CoV-2.

Literatuur COVID-19 en behandeling met glucocorticoïden bij pijn en steriele ontsteking

Er zijn nog geen studies gedaan naar de invloed van glucocorticoïdinjecties op het beloop van COVID-19. Er is wel een observationele retrospectieve studie geïdentificeerd die de invloed van systemische glucocorticoïden op het beloop van COVID-19 heeft bestudeerd. De COVID-19 Global Rheumatology Alliance (die een wereldwijde database beheert met daarin 600 patiënten met een reumatische ziekte en de diagnose COVID-19) onderzocht welke patiënten vaker opgenomen moesten worden met COVID-19 complicaties. Patiënten die 10 mg of meer prednisolon per dag gebruikten werden vaker opgenomen met complicaties van COVID-19, dan patiënten die geen prednisolon gebruikten. Voor patiënten met een dosering <10 mg prednisolon per dag werd geen significant verschil in het aantal opnamen gezien

(Gianfrancesco, 2020). Aangezien deze wereldwijde database wordt samengesteld d.m.v. invoering door lokale behandelaren zijn er meerdere vormen van bias mogelijk. Het lijkt echter vooralsnog raadzaam om voorzichtig te zijn met het opstarten van glucocorticoïden per os bij reumatische aandoeningen. Overigens laten meerdere, kleine case series geen duidelijk verhoogd risico zien op opname, ernstig beloop of overlijden bij het gebruik van glucocorticoïden bij bewezen COVID-19 infectie (Fredri, 2020; Benoy, 2020). Het glucocorticoïd dexamethason kan zelfs een gunstiger beloop bij opgenomen COVID-19 patiënten bewerkstelligen (Horby, 2020).

De systemische dosisequivalent van een eenmalige lokale injectie met methylprednisolonacetaat of triamcinolonacetonide blijft ver onder de maximale concentraties die in serum bereikt worden met zelfs lage doseringen prednisolon per os¹. Daarnaast wordt prednisolon per os over het algemeen dagelijks gedoseerd waardoor de blootstelling aan hogere concentraties frequenter is dan bij lokale injecties die in het algemeen niet vaker dan eenmaal per drie maanden worden gegeven. Er kan dus gesteld worden dat lokale injecties op basis van de beschikbare literatuur over prednisolon bij COVID-19 en hun farmacokinetische eigenschappen ten opzichte van glucocorticoïden per os een veilige behandelingsmethode zijn. Het is dan ook te overwegen om bij monoarticulaire inflammatie een lokale injectie te verkiezen boven glucocorticoïden per os.

Richtlijnen opgesteld door Europese en Noord-Amerikaanse wetenschappelijke verenigingen binnen de reumatologie adviseren in het algemeen om bestaande therapie met glucocorticoïden niet te onderbreken in verband met het risico op complicaties door bijnierschorsinsufficiëntie of opvlamming van reumatische ziekte. Bij een nieuwe indicatie voor glucocorticoïden moet zorgvuldig worden afgewogen wat de laagst werkzame dosis is. Bij voorkeur wordt er niet gedoseerd boven de 10 mg per dag, echter indien noodzakelijk bij forse ziekteactiviteit is dit geen harde doseringsgrens. (Landewé, 2020; British Society of Rheumatology, 2020; American College of Rheumatology, 2020). Additionele overwegingen kunnen zijn om bij meerdere ontstoken gewrichten te kiezen voor aanpassing van eventuele disease modifying anti-rheumatic drug therapy in plaats van multiële lokale injecties. Ook dient er lege artis sprake te zijn van (teno)synovitis of steriele bursitis en worden lokale injecties in of nabij gewrichten, bursae of pezen zonder tekenen van inflammatie afgeraden.

Richtlijnen opgesteld door Europese en Noord-Amerikaanse wetenschappelijke verenigingen binnen de Anesthesiologie adviseren om kritisch naar de indicatie en dosering van injecties met glucocorticoïden te kijken. Zij stellen dat in de praktijk routinematig glucocorticoïden gebruikt worden waar de literatuur dit niet ondersteunt (Shanthanna, 2020 -a; Shanthanna, 2020 – b; Cohen, 2020).

¹ De meeste lokale injecties worden uitgevoerd met triamcinolonacetonide (Kenacort) dan wel methylprednisolonacetaat (Depo-Medrol). Beide hebben een equivalentie met prednisolon van 1,25. Met andere woorden, 1 mg triamcinolonacetonide of methylprednisolonacetaat staat gelijk met 1,25 mg prednisolon. Maximale plasmaspiegels worden ongeveer 4-8 uur na intramusculaire en intra-articulaire injectie met methylprednisolonacetaat bereikt. Uit de registratietekst (SmPC) van methylprednisolonacetaat is op te maken dat na een eenmalige intramusculaire injectie met 40 mg methylprednisolonacetaat een serum piek concentratie (Cmax) wordt bereikt van $14,8 \pm 8,6$ ng/ml. Na intramusculaire injectie met 40mg triamcinolonacetonide varieerde de Cmax van 0,5 tot 3 ng/ml. Na intra-articulaire injectie van 40 mg is na ongeveer 6 dagen 80% geabsorbeerd. Twintig milligram prednisolon per os heeft een Cmax van 683 ng/ml in serum (Bashar, 2018). Een andere studie in SLE patiënten met een gemiddelde dosering van prednisolon per os laat een gemiddelde Cmax zien van 287 ng/ml. Bij de laagste dosering van 5 mg prednisolon per os was de Cmax 140-200 ng/ml (Sagcal-Gironella, 2011).

Rationale

Er zijn nog geen studies die specifiek het effect van glucocorticoïdinjecties ten behoeve van lokale behandeling van pijn en/of steriele inflammatie op het beloop van COVID-19 hebben onderzocht. De aanbevelingen zijn daarom afgeleid van studieresultaten over de effecten van andere toedieningsvormen van glucocorticoïden op het beloop van COVID-19, of uit studies over de effecten van lokale glucocorticoïd-injecties in het kader van verwante ziektebeelden zoals SARS, MERS en influenza. Over het algemeen kan uit deze literatuur geconcludeerd worden dat er een meetbaar systemisch effect is van de glucocorticoïdinjecties over langere tijd, maar dat een klinisch relevante immunosuppressie voor de betreffende systemische dosisequivalenten niet is aangetoond. Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) heeft op basis van registratiedata risicogroepen gedefinieerd die een grotere kans hebben op een ernstig beloop van COVID-19, of om aan COVID-19 te overlijden (RIVM, 2020). Mensen ouder dan 70 jaar, kwetsbare ouderen en volwassenen met gespecificeerde onderliggende ziekten behoren tot de risicogroep. Omdat het contactmoment een kans op besmetting met zich meebrengt, lijkt het raadzaam om extra zorgvuldig te zijn met de indicatiestelling in deze groep patiënten. Er moet worden nagegaan of voldoende verbetering van klachten kan worden behaald door alternatieve behandelopties die geen contactmoment vereisen (specifieke opties variëren n.a.v. de onderliggende etiologie, zie indien beschikbaar richtlijnen of actuele vakliteratuur). Overigens zal het risico van het contactmoment afhankelijk zijn van de infectiegraad binnen de populatie, en zal de uitkomst van de afweging van voor- en nadelen dus afhangen van de actuele omstandigheden.

Enmalige injecties met glucocorticoïden betreffen over het algemeen electieve, en hoogstens semi-urgente behandeling. Er is daarom meestal geen reden om deze behandelingen uit te voeren in patiënten die (mogelijk) COVID-19 hebben. Bij klachten passende bij een COVID-19 infectie dient een patiënt zich conform nationaal geldende richtlijnen te laten testen op COVID-19 alvorens het behandelplan op te stellen. Indien de patiënt positief test is lokale injectie van glucocorticoïden in principe ongewenst. Alleen in uitzonderlijke gevallen (te denken aan bijvoorbeeld behandeling in oncologische/palliatieve setting) kan een behandeling toch geïndiceerd zijn.

Aanbevelingen

Algemeen

Voer behandeling met lokale glucocorticoïdinjecties uit conform de actuele voorschriften t.a.v. hygiënemaatregelen en gebruik van beschermingsmaterialen.

Bij bewezen COVID-19 infectie:

Bepaal of er zwaarwegende argumenten zijn (bijvoorbeeld in oncologische/palliatieve setting) vóór behandeling met lokale glucocorticoïdinjecties.

- Indien er sprake is van zwaarwegende argumenten voor behandeling: overleg met internist-infectioloog.
- Indien er geen sprake is van zwaarwegende argumenten voor behandeling: stel behandeling uit tot klaring van COVID-19 infectie.

Bij klachten passend bij een COVID-19 infectie:

Adviseer patiënten om zich conform de nationaal geldende richtlijnen te laten testen op het coronavirus.

Bepaal afhankelijk van COVID-19 testuitslag de behandelstrategie.

In afwezigheid of zonder klachten passend bij een COVID-19 infectie:

Bepaal het risico op een ernstig COVID-19 beloop² en de kans op een effect van de behandeling:

- Bij een niet-verhoogd risico op een ernstig COVID-19 beloop en een grote kans op goed effect van de behandeling:
 - Overweeg lokale glucocorticoïd injectie ipv.:
 - Indien na overwegen wordt gekozen voor een lokale glucocorticoïdinjectie: Geef de reguliere dosis glucocorticoïden (voor methylprednisolonacetaat of triamcinolonacetonide) en niet meer dan 80 mg per keer voor steriele ontstekingen.
- Bij een niet-verhoogd risico op een ernstig COVID-19 beloop en een kleine kans op goed effect van de behandeling, óf bij een verhoogd risico op een ernstig COVID-19 beloop en een grote kans op goed effect van de behandeling:
 - Overweeg alternatieve behandeling.
 - Indien na overwegen van alternatieve behandeling wordt gekozen voor een lokale glucocorticoïdinjectie: Geef de reguliere dosis glucocorticoïden (voor methylprednisolonacetaat of triamcinolonacetonide) en niet meer dan 80 mg per keer voor steriele ontstekingen.
- Bij een verhoogd risico op een ernstig COVID-19 beloop en een kleine kans op goed effect van de behandeling:
 - Geef geen lokale glucocorticoïd injectie.
 - Overweeg alternatieve behandeling.

² Raadpleeg de website van het RIVM voor informatie over groepen met een verhoogd risico op een ernstig COVID-19 beloop (RIVM, 2020; <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>)

Literatuur

American College of Rheumatology (2020). COVID-19 Clinical Guidance for adult Patients with Rheumatic Diseases. (2020). Retrieved from: www.rheumatology.org/Portals/0/Files/ACR-COVID-19-Clinical-Guidance-Summary-Patients-with-Rheumatic-Diseases.pdf

Arabi, Y. M., Mandourah, Y., Al-Hameed, F., Sindi, A. A., Almekhlafi, G. A., Hussein, M. A., Jose, J., Pinto, R., Al-Omari, A., Kharaba, A., Almotairi, A., Al Khatib, K., Alraddadi, B., Shalhoub, S., Abdulmomen, A., Qushmaq, I., Mady, A., Solaiman, O., Al-Aithan, A. M., Al-Raddadi, R., ... Saudi Critical Care Trial Group (2018). Corticosteroid Therapy for Critically Ill Patients with Middle East Respiratory Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 197(6), 757–767. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1164/rccm.201706-1172OC>

Bashar, T., Apu, M., Mostaid, M. S., Islam, M. S., & Hasnat, A. (2018). Pharmacokinetics and Bioavailability Study of a Prednisolone Tablet as a Single Oral Dose in Bangladeshi Healthy Volunteers. *Dose-response : a publication of International Hormesis Society*, 16(3), 1559325818783932. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1177/1559325818783932>

Benoy, S., Traksel, R., Verhaegh, P., & Broen, J. (2020). COVID-19 in rheumatology outpatient clinics: Dutch mirror image to Lombardy, Italy. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2020-217765. Advance online publication. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1136/annrheumdis-2020-217765>

British Society of Rheumatology (2020). COVID-19 guidance. (2020). Retrieved from: <https://www.rheumatology.org.uk/practice-quality/covid-19-guidance>

Cohen, S. P., Baber, Z. B., Buvanendran, A., McLean, B. C., Chen, Y., Hooten, W. M., Laker, S. R., Wasan, A. D., Kennedy, D. J., Sandbrink, F., King, S. A., Fowler, I. M., Stojanovic, M. P., Hayek, S. M., & Phillips, C. R. (2020). Pain Management Best Practices from Multispecialty Organizations During the COVID-19 Pandemic and Public Health Crises. *Pain Medicine*, 21(7), 1331–1346. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa127>

Fredi, M., Cavazzana, I., Moschetti, L., Andreoli, L., Franceschini, F., Airò, P., ... & Gerardi, M. C. (2020). COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *The Lancet Rheumatology*

Friedly, J. L., Comstock, B. A., Heagerty, P. J., Bauer, Z., Rothman, M. S., Suri, P., Hansen, R., Avins, A. L., Nedeljkovic, S. S., Nerenz, D. R., Akuthota, V., & Jarvik, J. G. (2018). Systemic effects of epidural steroid injections for spinal stenosis. *Pain*, 159(5), 876–883. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1097/j.pain.0000000000001158>

Habib, G., Khazin, F., Jabbour, A., Chernin, M., Badarny, S., Hakim, J., & Artul, S. (2014). Simultaneous bilateral knee injection of methylprednisolone acetate and the hypothalamic-pituitary adrenal axis: a single-blind case-control study. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, 62(3), 621–626. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.2310/JIM.0000000000000048>

Gianfrancesco, M., Hyrich, K. L., Al-Adely, S., Carmona, L., Danila, M. I., Gossec, L., Izadi, Z., Jacobsohn, L., Katz, P., Lawson-Tovey, S., Mateus, E. F., Rush, S., Schmajuk, G., Simard, J., Strangfeld, A., Trupin, L., Wysham, K. D., Bhana, S., Costello, W., Grainger, R., ... COVID-19 Global Rheumatology Alliance (2020). Characteristics associated with hospitalisation for

Leidraad Glucocorticoïd injecties voor lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen tijdens de COVID-19-pandemie - Versie 28 oktober 2020

COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(7), 859–866. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>

Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2021436. Advance online publication. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1056/NEJMoa2021436>

Landewé, R. B., Machado, P. M., Kroon, F., Bijlsma, H. W., Burmester, G. R., Carmona, L., Combe, B., Galli, M., Gossec, L., Iagnocco, A., Isaacs, J. D., Mariette, X., McInnes, I., Mueller-Ladner, U., Openshaw, P., Smolen, J. S., Stamm, T. A., Wiek, D., & Schulze-Koops, H. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Annals of the rheumatic diseases*, 79(7), 851–858. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>

Plein, L. M., & Rittner, H. L. (2018). Opioids and the immune system - friend or foe. *British journal of pharmacology*, 175(14), 2717–2725. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1111/bph.13750>

Ren, K., & Dubner, R. (2010). Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nature medicine*, 16(11), 1267–1276. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1038/nm.2234>

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) 2020: Risicogroepen en COVID-19. Retrieved from: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19/risicogroepen>

Sagcal-Gironella, A. C., Sherwin, C. M., Tirona, R. G., Rieder, M. J., Brunner, H. I., & Vinks, A. A. (2011). Pharmacokinetics of prednisolone at steady state in young patients with systemic lupus erythematosus on prednisone therapy: an open-label, single-dose study. *Clinical therapeutics*, 33(10), 1524–1536. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1016/j.clinthera.2011.09.015>

Shanthanna, H., Cohen, S.P., Strand, N., Lobo, C., Eldabe, S., Bhatia, A., Narouze, S. (2020 - a) Recommendations on Chronic Pain Practice during the COVID-19 Pandemic. A Joint Statement by American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine (ASRA) and European Society of Regional Anesthesia and Pain Therapy (ESRA). Retrieved from: <https://www.asra.com/page/2903/recommendations-on-chronic-pain-practice-during-the-covid-19-pandemic>

Shanthanna, H., Strand, N. H., Provenzano, D. A., Lobo, C. A., Eldabe, S., Bhatia, A., Wegener, J., Curtis, K., Cohen, S. P., & Narouze, S. (2020 - b). Caring for patients with pain during the COVID-19 pandemic: consensus recommendations from an international expert panel. *Anaesthesia*, 75(7), 935–944. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1111/anae.15076>

Sytsma, T. T., Greenlund, L. K., & Greenlund, L. S. (2018). Joint Corticosteroid Injection Associated With Increased Influenza Risk. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes*, 2(2), 194–198. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1016/j.mayocpiqo.2018.01.005>

Wang, Y., Jiang, W., He, Q., Wang, C., Wang, B., Zhou, P., ... & Tong, Q. (2020). Early, low-dose and short-term application of corticosteroid treatment in patients with severe COVID-19 pneumonia: single-center experience from Wuhan, China. *medRxiv*

Leidraad Glucocorticoïd injecties voor lokale behandeling van pijn en steriele ontstekingen tijdens de COVID-19-pandemie - Versie 28 oktober 2020

Zhou, W., Liu, Y., Tian, D., Wang, C., Wang, S., Cheng, J., Hu, M., Fang, M., & Gao, Y. (2020). Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 18. <https://doi-org.saz.idm.oclc.org/10.1038/s41392-020-0127-9>

Rapid Review

**‘Behandeling met inhalatie of lokale injectie corticosteroiden bij reumatische
aandoening, pijn en astma/COPD in de context van COVID-19’**

Datum: 28-10-2020

Door: Andrea Kortlever- van der Spek & Linda Wesselman

Literatuurspecialist: Ingeborg van Dusseldorp

Inhoud

Inleiding.....	2
(Chronic) pain	3
Lung diseases.....	3
Musculoskeletal / rheumatic diseases	4
Conclusions.....	6
Literatuurlijst	7
Tables	8
Zoekverantwoording	14

Inleiding

Het is onduidelijk of behandeling met (gluco)corticosteroiden bij patiënten met chronische aandoeningen (musculoskeletale aandoeningen waaronder reumatische aandoeningen, (chronische) pijn en astma/COPD) effect heeft op het beloop van een COVID-19 infectie.

Klinische vraag

Wat is de plaats van behandeling met corticosteroiden bij patiënten met reumatische aandoeningen, (chronische) pijn, of astma/COPD (exacerbaties) tijdens de COVID-19 pandemie?

A review of the literature was performed to answer the following question:

What is the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on COVID-19 disease severity or chronic disease severity in patients with musculoskeletal/rheumatic disease, (chronic) pain or asthma/COPD (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection?

PICO:

P: patients with a musculoskeletal/rheumatic disease, (chronic) pain or asthma/COPD for which corticosteroid treatment is indicated, and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection

I: corticosteroid treatment

C: no corticosteroid treatment

O: COVID-19 disease severity, chronic disease severity

Relevant outcome measures

COVID-19 disease severity was considered as a critical outcome measures for decision making and chronic disease severity was considered an important outcome measure. A priori, the workgroup did not define the outcome measures listed above, but used the definitions that were described in the individual studies.

The working group defined a difference of 25% clinically relevant for dichotomous variables (RR, HR, OR <0.8 or >1.25).

Search and select (Methods)

The databases and online sources (PubMed, Embase, Google Scholar, MedRxiv) were searched with relevant search terms until July 2nd, 2020. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in 860 hits. Title/abstracts were screened for studies meeting the PICO. 32 publications were full-text screened and reference lists were checked for additional relevant studies. 3 studies were included, and information was extracted and summarized. 29 publications were excluded; see Table 3 for publications and reason for exclusion.

(Chronic) pain

Description of studies

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on COVID-19 disease severity or chronic disease severity in patients with (chronic) pain (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Results

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on COVID-19 disease severity or chronic disease severity in patients with (chronic) pain and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Level	of	evidence	of	the	literature
No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on COVID-19 disease severity or chronic disease severity in patients with (chronic) pain for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection					
		were			identified.

Lung diseases

Description of studies

Two retrospective observational studies investigating COVID-19 disease severity with or without inhalation corticosteroid treatment in patients with asthma or COPD were identified.

Chhiba (2020) described a retrospective analysis, primarily investigating the prevalence of asthma among confirmed COVID-19 patients. In addition, hospitalization associated with asthma and/or inhaled corticosteroid use was assessed. Medical records were screened by a computer algorithm first, follow-up by a manual chart review of all asthma patients to confirm diagnosis and medication. The length of follow-up was not reported. In total, 1,526 patients with confirmed COVID-19 were included in the analysis, of which 220 (14.4%) had diagnosis of adult asthma. Of the asthma patients, 114 (51.8%) did not use maintenance inhalers and 106 (48.2%) did use inhaled corticosteroids (ICS) or ICS combined with long-acting beta-agonists at the time of COVID-19 diagnosis or hospitalization. The majority of included patients was between 40 and 69 years of age (55.3%) and 53% was female. Groups were comparable at baseline, except for concurrent diagnoses (COPD, allergic rhinitis and rhinosinusitis more often in intervention group).

Schultze (2020 – preprint not yet peer reviewed) described a retrospective analysis, investigating the association between inhaled corticosteroids and COVID-19 related death in COPD and asthma patients. Primary care records were used through the OpenSAFELY platform and were linked to death data from the Office for National Statistics. In total, 148,488 people with COPD and 817,973 people with asthma were included in the analysis. Of the COPD cohort, 105,210 (71%) patient received prescriptions for ICS+LABA or ICS+LABA/LAMA in the four months before index, and 43,278 patients (29%) received a LABA/LAMA prescription. Of the asthma cohort, 608,583 patients (74%) had a prescription for low/medium dose ICS in the four months prior to index date, 101,010 (12%) prescriptions for high dose ICS and 108,380 (13%) were prescribed SABA only.

Abbreviations - ICS: inhaled corticosteroids; LABA: long-acting beta agonist; LAMA: long-acting muscarinic antagonist; SABA: short-acting beta agonist

Results

COVID-19 disease severity – Hospitalization

Chhiba (2020) assessed the risk difference for hospitalization between asthma patients with and without maintenance inhalers. The risk ratio was 1.39 (95% CI: 0.90 to 2.15) in the fully adjusted model, in favour of the patients without maintenance inhalers. This finding indicates that the risk for hospitalization is 39% higher in the group using maintenance inhalers. This difference is clinically relevant.

COVID-19 disease severity – COVID-19 related death

Schultze (2020 – preprint not yet peer reviewed) assessed the hazard ratio for COVID-19 related death, adjusted for age, gender and remaining comorbidities.

Compared to COPD patients that were prescribed only LABA and/or LAMA, COPD patients that were prescribed ICS alone or in combination with LABA/LAMA, had an increased risk for COVID-19 related death (adjusted HR = 1.38; 95% CI = 1.08 – 1.75). This is a clinically relevant difference.

Asthma patients that were prescribed low-medium ICS had an increased risk for COVID-19 related death, compared to asthma patients that were prescribed SABA only (adjusted HR = 1.10, 95% CI = 0.82 – 1.49). This difference is not clinically relevant.

Asthma patients that were prescribed high-dose ICS had an increased risk for COVID-19 related death compared to asthma patients that were prescribed SABA only (adjusted HR = 1.52, 95%CI = 1.08 – 2.14). This is a clinically relevant difference.

Chronic disease severity

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on chronic disease severity in patients with lung diseases for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Level of evidence of the literature

COVID-19 disease severity (hospitalization and COVID-19 related death)

The observational nature of the study implies a low level of evidence. In addition, based on the small number of participants (Chhiba 2020) and imprecision (crossing threshold for clinical relevance; Chhiba 2020 & Schultze 2020 (preprint – not yet peer reviewed), the level of evidence is downgraded to 'very low', hindering the possibility to draw conclusions based on these studies.

Chronic disease severity

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on chronic disease severity (for which corticosteroid treatment is indicated) in patients with lung diseases and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Musculoskeletal / rheumatic diseases

Description of studies

One retrospective observational study (Gianfrancesco, 2020) investigating COVID-19 disease severity and corticosteroid treatment in patients with a rheumatic disease was identified.

Using international registry data, Gianfrancesco (2020) compared characteristics of hospitalized (N=277) versus non-hospitalized (N=323) individuals with rheumatic diseases and a presumed or confirmed COVID-19 infection. Amongst other, type of rheumatic disease, comorbidities and treatment for rheumatic disease were compared. The length of follow-up was at least 14 days from symptom onset or until the end-point of the study (symptom resolution or death) was reached. The most common rheumatic disease diagnosis was rheumatoid arthritis (230/600; 38%). 71% of patients

was female and the median age was 56 years (IQR 45–67). Compared to the non-hospitalised group, the hospitalised group was older, had more comorbidities, more frequently used NSAIDs (25% vs. 16%, $p=0.02$). The non-hospitalised group more often received high doses of glucocorticoids (16% vs 7% for doses ≥ 10 mg/day, $p=0.01$). Sex, antimalarial therapy and days from symptom onset to symptom resolution or death were comparable between the study groups.

Results

COVID-19 disease severity - Hospitalization

Gianfrancesco (2020) compared the rate of hospitalization in patients with and without medication prior to COVID-19 diagnosis. Of individuals that used prednisone-equivalent glucocorticoid of 1–9mg/day or ≥ 10 mg/day, respectively 54% (67/125) and 67% (43/64) was hospitalized. 40% (162/403) of individuals that did not use glucocorticoids was hospitalized. The use of 1–9mg/day was associated with a higher odds for hospitalization (adjusted OR 1.03 (0.64 to 1.66), but this difference is not clinically relevant. The use of >10 mg/day prednisone-equivalent glucocorticoid was associated with a higher odds for hospitalization (adjusted OR 2.05 (95%CI 1.06 to 3.96). This results indicates that a dose of prednisone-equivalent glucocorticoid >10 mg/day was associated with a higher risk of hospitalization. This difference is clinically relevant.

Chronic disease severity

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on chronic disease severity in patients with musculoskeletal / rheumatic diseases (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Level of evidence of the literature

COVID-19 disease severity - Hospitalization

The observational nature of the study implies a low level of evidence. In addition, based on the small number of participants and imprecision (crossing the threshold of clinical relevance), the level of evidence is downgraded to 'very low', hindering the possibility to draw conclusions based on these studies.

Chronic disease severity

No studies investigating the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on chronic disease severity in patients with musculoskeletal / rheumatic diseases (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection were identified.

Conclusions

Chronic pain

COVID-19 disease severity, symptoms of chronic disease

no GRADE	<p>No literature was available regarding the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on <i>COVID-19 disease severity</i> or <i>symptoms of chronic disease</i> in patients with (chronic) pain (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

Asthma/COPD

COVID-19 disease severity

very low GRADE	<p>It is unclear whether corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment results in a difference in <i>COVID-19 disease severity</i> in patients with asthma or COPD (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection.</p> <p><i>Sources: Cchiba 2020, Schultze 2020 (preprint – not yet peer reviewed)</i></p>
-----------------------	--

Symptoms of chronic disease

no GRADE	<p>No literature was available regarding the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on <i>symptoms of chronic disease</i> in patients with COPD or asthma (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

Musculoskeletal/rheumatic diseases

COVID-19 disease severity

very low GRADE	<p>It is unclear whether corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment results in a difference in <i>COVID-19 disease severity</i> in patients with musculoskeletal/rheumatic diseases (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection.</p> <p><i>Sources: Gianfrancesco 2020</i></p>
-----------------------	---

Symptoms of chronic disease

no GRADE	<p>No literature was available regarding the effect of corticosteroid treatment compared to no corticosteroid treatment on <i>COVID-19 disease severity</i> or <i>symptoms of chronic disease</i> in patients with musculoskeletal/rheumatic diseases (for which corticosteroid treatment is indicated) and a (asymptomatic, presumed or confirmed) COVID-19 infection.</p> <p><i>Sources: -</i></p>
-----------------	--

Literatuurlijst

Chhiba KD, Patel GB, Vu THT et al. Prevalence and characterization of asthma in hospitalized and non-hospitalized patients with COVID-19, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020. ISSN 0091-6749, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.010>.

Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S on behalf of the COVID-19 Global Rheumatology Alliance, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79:859-866.

Schultze A, Walker AJ, MacKenna, B et al. on behalf of the The OpenSAFELY Collaborative. Inhaled corticosteroid use and risk COVID-19 related death among 966,461 patients with COPD or asthma: an OpenSAFELY analysis. *MedRxiv* 2020 [preprint, **not** yet peer-reviewed]

Tables

Table 1: Evidence table of comparative observational studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics ²	Intervention (I)	Comparison / control (C) ³	Follow-up (FU)	Outcome measures and effect size ⁴	Comments
Chronic pain							
n.a.							
Lung diseases							
Chhiba et al. 2020 Link [in press, pre-proof]	<p><u>Type of study:</u> Retrospective analysis</p> <p><u>Setting and country:</u> 10 hospitals affiliated with Northwestern Medicine health system; USA</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> Funding was not reported; authors report no relevant conflicts of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> confirmed COVID-19 infection all ages adult asthma diagnosis <p><u>Exclusion criteria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> no confirmed COVID-19 infection no adult asthma diagnosis <p><u>N total at baseline:</u> 220 I: 106 C: 114</p> <p><u>Groups at baseline:</u> Groups were comparable at baseline, except for concurrent diagnoses (COPD, allergic rhinitis and rhinosinusitis more often in intervention group). Model 2 adjusted for these variables.</p>	Inhaled corticosteroids alone, of combined with long-acting beta-agonists at the time of COVID-19 diagnosis or hospitalization	No inhaled corticosteroids at the time of COVID-19 diagnosis or hospitalization	<p><u>Length of FU:</u> n.a.</p> <p><u>Loss-to-FU:</u> n.a.</p>	<p><u>Hospitalization</u> Model 1: RR 1.22 (95% CI 0.84 to 1.76) Model 2: RR 1.39 (95% CI: 0.90 to 2.15)</p>	<ul style="list-style-type: none"> This is a retrospective, descriptive study, comparing characteristics of asthma patients with confirmed COVID-19 Model 1 was adjusted for age, gender, race/ethnicity Model 2 was adjusted for age, gender, race/ethnicity, smoking, obesity, comorbidities <p><u>Authors conclusion:</u> Despite a substantial prevalence of asthma in our COVID-19 cohort, asthma was not associated with an increased risk of hospitalization. Similarly, the use of ICS with or without systemic corticosteroids was not associated with COVID-19-related hospitalization.</p>

<p>Schultze, 2020</p> <p>[preprint, not yet peer-reviewed]</p> <p>LINK</p>	<p>Type of study: Retrospective analysis, cohort study</p> <p>Setting and country: national register study, UK Index date: 01 Mar 2020; follow-up lasted until 06 May 2020</p> <p>Funding and conflicts of interest: This work was supported by the Medical Research Council MR/V015737/1; ink to disclosure forms present</p>	<p>COPD Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • age >35y • COPD • current or former smoking recorded any time before the index date <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • prior diagnoses of other chronic respiratory conditions • asthma in 3y before the index date • receiving nebulised COPD medications in 12M before index date • leukotriene receptor antagonist (indicating potential asthma) in the 4M before index date • missing data for gender, index of multiple deprivation (IMD), or <1Y primary care records <p>Asthma Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • age >18y • asthma recorded 3 years prior to index date <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD or other chronic respiratory condition prior to index date (indicates possible COPD) • missing data for gender, index of multiple deprivation (IMD), or <1Y primary care records 	<p>COPD ICS+(LAMA)/LABA = at least one ICS prescription within 4 months prior to the index date either in combination with LABA or LAMA/LABA, or as single therapy provided there was also at least one prescription record of a LABA,</p> <p>Asthma ICS = prescribed high dose ICS and low/medium-dose ICS during the 4 months before index date</p> <p>Exposure for people prescribed both high and low/medium dose ICS was assigned according to their most recent prescription. Inhalers were assigned to low/medium or high dose based on OpenPrescribing.net</p>	<p>COPD LABA/LAMA = prescription for a LABA/LAMA (combined or as separate single therapy prescriptions) only</p> <p>Asthma SABA = prescribed SABA only</p>	<p>Length of FU: n.a.</p> <p>Loss-to-FU: n.a.</p>	<p>COPD Asthma</p> <p>COVID-19 related death; adjusted for age, gender and remaining comorbidities</p> <p>COPD adjusted HR = 1.38 (95% CI = 1.08 – 1.75).</p> <p>Asthma High dose: adjusted HR = 1.52 (95%CI = 1.08 – 2.14) low-medium dose: adjusted HR = 1.10 (95% CI = 0.82 – 1.49)</p>	<p>Abbreviations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ICS: inhaled corticosteroids • LABA: long-acting beta agonist • LAMA: long-acting muscarinic antagonist • SABA: short-acting beta agonist <p>Additional information:</p> <ul style="list-style-type: none"> • COPD patients receiving LAMA monotherapy were not included, as a greater clinical comparability between the LAMA/LABA and ICS-based therapy groups was expected <p>Comments</p> <ul style="list-style-type: none"> • This is a retrospective study based on register data. • Authors: Quantitative bias analyses indicated that an unmeasured confounder of only moderate strength of association with exposure and outcome could explain the observed associations in both populations. <p>Authors conclusion: These results do not support a major role of ICS in protecting against COVID-19 related deaths. Observed increased risks of COVID-19 related</p>
---	---	---	--	--	---	--	--

		<p>COPD <u>N total, baseline:</u> 148,588 I: 105,210 C: 43,278</p> <p>Asthma <u>N total, baseline:</u> 817,973 I: low-medium dose: 608,583 High-dose: 101,010 C: 108,380</p> <p><u>Groups at baseline:</u></p>					<p>death among people with COPD and asthma receiving ICS can be plausibly explained by unmeasured confounding due to disease severity.</p>
Musculoskeletal /rheumatic diseases							
<p>Gianfrancesco, 2020</p> <p>Link</p>	<p><u>Type of study:</u> Case series; retrospective comparison</p> <p><u>Setting and country:</u> International register</p> <p><u>Funding and conflicts of interest:</u> no specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors; competing interest reported per author</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> presumed or confirmed COVID-19 infection <u>Exclusion criteria:</u> -unknown hospitalisation status</p> <p><u>N total at baseline:</u> 592 Interv I: 125 (21%) Interv II: 64 (11%) Control: 403 (68%)</p> <p><u>Groups at baseline:</u> Baseline comparison based on hospitalization status; hospitalized patients older, more comorbidities</p> <p>Not hospitalized Interv I: 58 (18%) Interv II: 21 (7%) Control: 241 (75%) Hospitalized: Interv I: 67 (25%) Interv II: 43 (16%) Control: 162 (60%)</p>	<p>Prednisone-equivalent glucocorticoids:</p> <p>Interv-I: 1–9mg/day Interv-II: >10mg/day</p>	<p>No prednisone-equivalent glucocorticoids</p>	<p><u>Length of FU:</u> n.a.</p> <p><u>Loss-to-FU:</u> n.a.</p>	<p><u>Hospitalization, n/N (%)</u> Interv-I: 67/125 (54%) Interv-II: 43/64 (67%) Control: 162/403 (40%) <i>Unadjusted OR</i> Interv-I: 1.72 (1.15 to 2.57) Interv-II: 3.05 (1.74 to 5.32)</p> <p><i>Adjusted OR</i> Interv-I: 1.03 (0.64 to 1.66) P=0.91 Interv-II: 2.05 (1.06 to 3.96) P=0.03</p>	<p><u>Comments:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> This is a retrospective study based on register data. The adjusted logistic regression included variables that differed at baseline between hospitalized and non-hospitalized patients. <p><u>Authors conclusion:</u> We found that glucocorticoid exposure of ≥ 10 mg/day is associated with a higher odds of hospitalisation and anti-TNF with a decreased odds of hospitalisation in patients with rheumatic disease. Neither exposure to DMARDs nor NSAIDs were associated with increased odds of hospitalisation.</p>

1. Prognostic balance between treatment groups is usually guaranteed in randomized studies, but non-randomized (observational) studies require matching of patients between treatment groups (case-control studies) or multivariate adjustment for prognostic factors (confounders) (cohort studies); the evidence table should contain sufficient details on these procedures
2. Provide data per treatment group on the most important prognostic factors [(potential) confounders]
3. For case-control studies, provide sufficient detail on the procedure used to match cases and controls
4. For cohort studies, provide sufficient detail on the (multivariate) analyses used to adjust for (potential) confounders

Table 2: Quality assessment of comparative observational studies

Study reference	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
Chronic pain				
n.a.				
Lung diseases				
Cchiba, 2020	Unlikely Sample well-defined, and stratified analyses carried out	Unlikely Retrospective study, outcome of interest available for all subjects	Unlikely Well-defined outcome	Unlikely Multivariable adjusted analysis, including variables that differed between groups at baseline.
Schultze, 2020 (preprint – not yet peer reviewed)	Unlikely Sample well-defined, and stratified analyses carried out	Unlikely Retrospective study, outcome of interest available for all subjects	Unclear Well-defined outcome ‘mortality’. However, unclear whether this outcome reflects the risk both of becoming infected as well as the risk of developing severe disease and dying. <i>“It is possible that ICS use has a different effect on the risk of infection and on disease severity.”</i>	Unlikely Multivariable adjusted analysis, including variables that differed between groups at baseline.
Musculoskeletal diseases				
Gianfrancesco, 2020	Unlikely Sample well-defined, and sensitivity analyses carried out	Unlikely Retrospective study, outcome of interest available for all subjects	Unlikely Well-defined outcome	Unlikely Multivariable adjusted analysis, including variables that differed between groups at baseline.

1. Failure to develop and apply appropriate eligibility criteria: a) case-control study: under- or over-matching in case-control studies; b) cohort study: selection of exposed and unexposed from different populations.
2. Bias is likely if: the percentage of patients lost to follow-up is large; or differs between treatment groups; or the reasons for loss to follow-up differ between treatment groups; or length of follow-up differs between treatment groups or is too short. The risk of bias is unclear if: the number of patients lost to follow-up; or the reasons why, are not reported.
3. Flawed measurement, or differences in measurement of outcome in treatment and control group; bias may also result from a lack of blinding of those assessing outcomes (detection or information bias). If a study has hard (objective) outcome measures, like death, blinding of outcome assessment is not necessary. If a study has “soft” (subjective) outcome measures, like the assessment of an X-ray, blinding of outcome assessment is necessary.
4. Failure to adequately measure all known prognostic factors and/or failure to adequately adjust for these factors in multivariate statistical analysis.

Tabel 3: Exclusietabel

Author and year	Reason for exclusion
Attaway, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Ayobami, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Beaney, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Cohen, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Costi, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Favalli, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Ferro, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Gazzaruso, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Georgiev, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Ghai, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Gill, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Gupta, 2020	Descriptive study, survey among rheumatologists
Halphin, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Kowalski, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Lewandowski, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Lipworth, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Lu, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Misra, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Monti, 2020	Descriptive study
Morais-Almeida, 2020	No clinical study
Nasonov, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Peters, 2020	No clinical study, not on PICO treatment and outcome
Pope, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Ragni, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Richez, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Robinson, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Scioscia, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Sharmeen, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature
Veeranpandiyar, 2020	No clinical study, no COVID-19 literature

Zoekverantwoording

Search below was updated at July 1st, 2020.

History

Search	Query	Items found
#1	Search ("COVID-19"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR ("Coronavirus"[MeSH Terms] OR "Coronavirus Infections"[Mesh:NoExp] OR pneumonia virus*[tiab] OR cov[tiab]) AND (outbreak[tiab] OR wuhan[tiab] OR novel[all] OR 19[tiab] OR 2019[tiab] OR epidem*[tiab] OR epidemic[all] OR epidemic*[all] OR pandem*[all] OR new[tiab])) OR coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR covid19[tiab] OR "covid 19"[tiab] OR "sars cov 2"[tiab] OR sars2[tiab] OR "ncov 2019"[tiab] OR "sars coronavirus 2"[tiab] OR "sars corona virus 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov 2"[tiab] OR "severe acute respiratory syndrome cov2"[tiab] OR severe acute respiratory syndrome cov*[tiab] OR cov2[tiab]) AND ("2019/12"[Date - Entrez] : "3000"[Date - Entrez])	10797
#8	Search #1 AND #7	161
#7	Search corticosteroid*[tiab] OR glucocorticoid*[tiab] OR beclomethason*[tiab] OR fluticason*[tiab] OR triamcinolon*[tiab] OR budesonid*[tiab] OR mometason*[tiab] OR dexamethason*[tiab] OR flunisolide[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR (((("Anti-Inflammatory Agents"[Mesh:noexp]) OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action]) OR ("Adrenal Cortex Hormones"[Mesh])) OR (("Anti-Inflammatory Agents"[Mesh:noexp]) OR "Anti-Inflammatory Agents"[Pharmacological Action])) NOT ("Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal"[Mesh])) OR "Steroids"[Mesh] OR steroid*[tiab] OR "Adrenal Cortex Function Tests"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones" [Pharmacological Action]	1290699

Embase Session Results (7 May 2020)

No.	Query	Results
#10	#8 AND #9	174
#9	((('coronavirinae'/exp OR 'coronavirus infection'/de OR coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'pneumonia virus*:ti,ab,kw OR cov:ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw) AND (outbreak:ti,ab,kw OR wuhan:ti,ab,kw) OR covid19:ti,ab,kw OR 'covid 19':ti,ab,kw OR ((coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw) AND 2019:ti,ab,kw) OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR 'coronavirus*:ti,ab,kw OR 'corona virus*:ti,ab,kw OR 'ncov 2019':ti,ab,kw OR ncov:ti,ab,kw OR 'sars coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'sars corona virus 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov 2':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome cov2':ti,ab,kw) AND [2019-2020]/py	8283
#8	corticosteroid*:ti,ab,kw OR glucocorticoid*:ti,ab,kw OR beclomethason*:ti,ab,kw OR fluticason*:ti,ab,kw OR triamcinolon*:ti,ab,kw OR budesonid*:ti,ab,kw OR mometason*:ti,ab,kw OR dexamethason*:ti,ab,kw OR flunisolide:ti,ab,kw OR ciclesonide:ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormone':ti,ab,kw OR 'adrenal cortex hormones':ti,ab,kw OR 'corticosteroid'/exp	1030562