



Fagligt notat vedr. tabletbehandlinger til forebyggelse af alvorlig covid-19 hos personer i øget risiko

Nærværende notat omhandler lægemidlerne Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir) samt Lagevrio (molnupiravir).

For udvalgte grupper af patienter i øget risiko for et alvorligt forløb med covid-19 vil det være relevant at overveje tidlig behandling med henblik på at reducere risikoen for indlæggelse, alvorlig sygdom og død som følge af covid-19.

De tidligere anvendte tilgængelige behandlinger kræver infusion i en blodåre og dermed hospitalsressourcer. Nye behandlinger, som aktuelt er under vurdering i eller godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA), er imidlertid tabletbehandlinger, som vil kunne administreres i almen praksis.

To oralt administrerede lægemidler til tidlig behandling af covid-19 er aktuelt tilgængelige: Paxlovid fra Pfizer og Lagevrio fra MSD. Paxlovid har fået en godkendelse af EMA¹. Lagevrio er fortsat under evaluering mhp. godkendelse. EMA har i lyset af høje smittetal i Europa i november 2021 udstedt guidelines som støtte for nationale myndigheder, som ønsker at anbefale brug af lægemidlerne forud for markedsføringstilladelse i nødstilfælde med stigende smittetal og antal dødsfald².

Andre tilgængelige behandlinger, som har vist god effekt i forhold til at forebygge alvorlig covid-19, er monoklonale antistoffer samt remdesivir, som dog begge gives intravenøst og derfor kræver henvisning og behandling på hospital.

På baggrund af de foreløbige data for effekt samt den enkle behandlingsform er det forventningen, at tidlige tabletbehandlinger fremover vil komme til at spille en betydelig rolle i håndteringen af covid-19. Personer med visse sygdomme kan dog ikke sættes i behandling med disse lægemidler, og det er vigtigt at sikre, at den rigtige behandling vælges til den enkelte patient afhængig af personens samlede tilstand, herunder risikoprofil, vaccinationsstatus, symptomer m.v.

Om lægemidlerne Paxlovid (nirmatrelvir + ritonavir)

¹ [COVID-19: EMA recommends conditional marketing authorisation for Paxlovid | European Medicines Agency \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-for-paxlovid)

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>

Paxlovid produceres af Pfizer og er en tabletbehandling, som skal gives i 5 dage. Paxlovid er godkendt af EMA³.

Virkningsmekanisme

Paxlovid indeholder de antivirale midler nirmatrelvir og ritonavir. Det aktive indholdsstof i Paxlovid er nirmatrelvir, som virker ved at binde SARS-CoV-2 3CL protease, hvilket resulterer i et stop af den virale replikation. Ritonavir er et kendt antiviralt middel mod HIV-1, og er en potent CYP3A4 inhibitor. Ritonavir er ikke aktiv mod SARS-CoV-2, men nedsætter metabolismen af nirmatrelvir og derved øges plasmakoncentrationen af nirmatrelvir.

Effekt

Effekten af Paxlovid er blevet undersøgt i et fase 2/3, randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret forsøg, der inkluderede 2.246 deltagere. Studiet inkluderede uvaccinerede, voksne personer med mild/moderat covid-19 og mindst én risikofaktor for alvorlig covid-19, eksempelvis diabetes, BMI >25, kronisk lungesygdom, tobaksrygning eller alder over 60 år. Symptomvarighed måtte højst være 5 dage. Studiet viste, at Paxlovid reducerede risikoen for indlæggelse og død med 88% ved behandling inden for 5 dage med konsistente resultater mellem interimanalyse og endelige resultater på tværs af subgrupper. Af patienter, der modtog Paxlovid, blev 0,8% indlagt eller døde (8 ud af 1.039), mens 6,3% blev indlagt eller døde i placebogruppen (66 ud af 1.046). Studiet er udført før omikron blev den dominerende variant.⁴

En række observationelle studier, beskrevet nedenfor, har undersøgt forekomsten af forskellige udfaldsmål efter behandling med nirmatrelvir+ritonavir.

I et amerikansk studie i *preprint* fra 2022 var der inkluderet 30.322 ikke-indlagte personer ≥ 50 år med covid-19 (87.2% var vaccinerede), hvoraf 6.036 (19.9%) modtog behandling med nirmatrelvir+ritonavir. Studiet viste, at indlæggelse indenfor 14 dage efter covid-19 sås hos 40 (0.66%) og 232 (0.96%) personer, der hhv. modtog vs. ikke modtog behandling med nirmatrelvir+ritonavir (risiko ratio=0.55, 95% CI: 0.38-0.80).⁵

I et andet amerikansk studie fra 2022 var der inkluderet 1.130 ikke-indlagte, vaccinerede personer ≥ 18 år med covid-19 i hhv. en behandlingsgruppe (nirmatrelvir+ritonavir) og en kontrolgruppe. Studiet viste, at skadestuebesøg, indlæggelse eller død (kombineret endepunkt) sås hos 89 (7.87%) og 163 (14.4%) personer, der hhv. modtog vs. ikke modtog behandling med nirmatrelvir+ritonavir (odds ratio= 0.5, 95% CI: 0.39-0.67). Follow-up-perioden var 30 dage.⁶

³ <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-ema-recommends-conditional-marketing-authorisation-paxlovid>

⁴ Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, Baniecki M, Hendrick VM, Damle B, Simón-Campos A, Pypstra R, Rusnak JM; EPIC-HR Investigators. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022 Apr 14;386(15):1397-1408. doi: 10.1056/NEJMoa2118542.

⁵ Dryden-Peterson S, Kim A, Kim AY, Caniglia EC, Lennes I, Patel R, Gainer L, Dutton L, Donahue E, Gandhi RT, Baden LR, Woolley AE. Nirmatrelvir plus ritonavir for early COVID-19 and hospitalization in a large US health system. *medRxiv [Preprint].* 2022 Jun 17:2022.06.14.22276393. doi: 10.1101/2022.06.14.22276393.

⁶ Ganatra S, Dani SS, Ahmad J, Kumar A, Shah J, Abraham GM, McQuillen DP, Wachter RM, Sax PE. Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 20:ciac673. doi: 10.1093/cid/ciac673.

I et tredje amerikansk studie fra 2022 var der i analyserne inkluderet 25.309 ikke-indlagte personer ≥ 12 år med en positiv SARS-CoV-2-test (mere end 75% havde modtaget ≥ 3 covid-19-vaccinedoser); 4.329 personer, der modtog behandling med nirmatrelvir+ritonavir, blev matchet med 20.980 personer, der ikke modtog denne behandling. Studiet viste, at hos symptomatiske personer var effekten af behandling med nirmatrelvir+ritonavir over for indlæggelse 88.1% (95% CI: 49.0–97.5) og 71.9% (95% CI: 25.3–90.0) over en hhv. 15- og 30-dages periode. I en sensitivitetanalyse, der inkluderede personer, der havde modtaget ≥ 2 covid-19-vaccinedoser, var effekten af behandling over for indlæggelse 85.2% (95% CI: 33.3–97.0) og 66.1% (95% CI: 8.9–88.0) over en hhv. 15- og 30-dages periode⁷.

I et studie fra Israel fra 2022 var der inkluderet 180.351 personer ≥ 18 år med en positiv SARS-CoV-2-test (75% var vaccinerede) med mindst én tilstand associeret med øget risiko for et alvorligt covid-19-forløb; alder ≥ 60 år, BMI ≥ 30 kg/m², diabetes, hypertension, kardiovaskulær sygdom, kronisk leversygdom, kronisk lungesygdom, kronisk nyresygdom, neurologisk sygdom, immunsuppression, malignitet. I alt modtog 4.737 (2.6%) behandling med nirmatrelvir+ritonavir. Studiet viste, at der, blandt personer der modtog vs. ikke modtog behandling med nirmatrelvir+ritonavir, sås hhv. 39 og 903 tilfælde af alvorlig sygdom med covid-19 eller død (hazard ratio=0.54, 95% CI: 0.39-0.75). Follow-up-perioden var 28 dage⁸.

I et andet studie fra Israel fra 2022 var der inkluderet 109.254 personer ≥ 40 år med covid-19 og i øget risiko for alvorlig sygdom med covid-19. Heraf havde 78% immunitet mod SARS-CoV-2 enten pga. vaccination, smitte eller en kombination af disse. I alt modtog 3.902 (4%) behandling med nirmatrelvir. Studiet viste, at indlæggelse, hos personer ≥ 65 år, sås hos 11 og 766 personer, der hhv. modtog vs. ikke modtog behandling med nirmatrelvir (hazard ratio=0.27, 95% CI: 0.15-0.49). Studiet viste desuden, at der hos personer ≥ 65 år, der modtog vs. ikke modtog behandling med nirmatrelvir, sås hhv. 2 og 158 dødsfald (hazard ratio=0.21, 95% CI: 0.05-0.82). Follow-up-perioden var 35 dage⁹.

Sikkerhed og bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger var smagsforstyrrelser (5,6%), diarre (3,1%), hovedpine (1,4%) og opkast (1,1%)¹⁰. Der er ikke viden om langtidsbivirkninger. Lægemidlet er omfattet af skærpet indberetningspligt¹¹.

Kontraindikationer og forsigtighed

Kendt overfølsomhed over for indholdsstoffer er en kontraindikation til behandling. Behandling af patienter med svær nedsat leverfunktion og med svært nedsat nyrefunktion frarådes.

⁷ Lewnard JA, Malden D, Hong V, Puzniak L, Kim JS, Shaw SF, Takhar H, Jodar L, McLaughlin JM, Tartof SY. Effectiveness of nirmatrelvir-ritonavir against hospital admission: a matched cohort study in a large US healthcare system. medRxiv [Preprint]. 2022 Oct 4:2022.10.02.22280623. doi: 10.1101/2022.10.02.22280623.

⁸ Najjar-Debbiny R, Gronich N, Weber G, Khoury J, Amar M, Stein N, Goldstein LH, Saliba W. Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. Clin Infect Dis. 2022 Jun 2:ciac443. doi: 10.1093/cid/ciac443.

⁹ Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, Friger M, Waxman JG, Dagan N, Balicer R, Ben-Shlomo Y, Peretz A, Yaron S, Serby D, Hammerman A, Netzer D. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. N Engl J Med. 2022 Sep 1;387(9):790-798. doi: 10.1056/NEJMoa2204919.

¹⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_en.pdf

¹¹ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/bivirkninger-ved-medicin/medicin-med-skaerpet-indberetningspligt/>

Paxlovid bør kun gives til voksne patienter og anbefales ikke til gravide og ammende og svært immunsupprimerede patienter. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv svangerskabsforebyggelse indtil minimum 4 dage efter seneste dosis Paxlovid.

Ritonavir er en stærk hæmmer af leverenzymet CYP3A og er derfor kontraindiceret ved samtidig behandling med en række andre lægemidler, hvis metabolisme afhænger af CYP3A, eller som inducerer metabolismen i CYP3A.

De mest hyppige interaktioner er beskrevet i retningslinjen. Ved tvivl om interaktioner bør der søges farmakologisk rådgivning.

Resistens

Der foreligger endnu ikke offentligt tilgængelig information om resistens over for SARS-CoV-2 efter brug af Paxlovid. De planlagte studier af resistens er endnu ikke afsluttet. Der er en potentiel risiko for resistensudvikling af et endnu ukendt omfang, især ved behandling af patienter med nedsat immunrespons eller ved samtidig behandling med lægemiddel, der øger kroppens nedbrydelse af nirmatrelvir, så plasmakoncentrationen bliver lavere.

Fordi Paxlovid indeholder ritonavir, er der en mulig risiko for resistens for HIV-proteasehæmmer hos patienter med ubehandlet eller uopdaget HIV-1 infektion.

Lagevrio (molnupiravir)

Lagevrio produceres af MSD og er et lægemiddel, der indeholder det antivirale middel molnupiravir, og som skal tages over 5 dage. Lagevrio er fortsat under evaluering mhp. godkendelse. EMA har i lyset af høje smittetal i Europa i november 2021 udstedt guidelines som støtte for nationale myndigheder, som ønsker at anbefale brug af lægemidlet forud for markedsføringstilladelse i nødstilfælde med stigende smittetal og antal dødsfald¹².

Virkningsmekanisme

Molnupiravir virkningsmekanisme kaldes viral error catastrophe eller viral lethal mutagenesis. Den aktive metabolit NHC- triphosphate (NHC-TP) indbygges i SARS-CoV-2 virussens RNA, hvilket resulterer i ophobede fejl i dannelsen af nye virus, som i sidste ende hæmmer virussens evne til at dele sig

Effekt

Lagevrio er undersøgt i det kliniske MOVE-OUT studie. Studiet inkluderede ikke-indlagte patienter i forventet øget risiko for alvorlig covid-19. De anvendte risikofaktorer i studiet var: Alder ≥ 60 , diabetes, overvægt, kronisk nyresygdom, alvorlig hjertesygdom, KOL og aktiv cancer. Studiet inkluderede uvaccinerede personer med milde til moderate covid-19 symptomer ved inklusion.

Resultaterne fra den endelige analyse af alle inkluderede 1.433 patienter fra 107 steder i 20 lande fandt en risiko for indlæggelse og død på 9,7% (68/699) i placebogruppen og 6,8% (48/709) i Lagevrio-gruppen. Dette gav en absolut risikoreduktion på 3,0 % (CI 0,1-5,9) og en relativ risikoreduktion på 30% (relativ risiko 0,70 (CI 0,49-0,99)). Der sås 9 dødsfald i den placebobehandlede gruppe og et enkelt dødsfald i Lagevriogruppen¹³.

Det oprindelige studie er udført før omikronvarianten blev den dominerende variant. Et enkelt in vitro forsøg viser, at omikronvarianten har høj følsomhed overfor Lagevrio.¹⁴

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-issues-advice-use-lagevrio-molnupiravir-treatment-covid-19>

¹³ Jayk Bernal et. al.; MOVE-OUT Study Group. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):509-520. doi: 10.1056/NEJMoa2116044.

¹⁴ Takashita E. et al. Efficacy of Antibodies and Antiviral Drugs against Covid-19 Omicron Variant. N Engl J Med. 2022 Jan 26. doi: 10.1056/NEJMc2119407. Epub ahead of print. PMID: 35081300.

Sikkerhed og bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger var diarré, kvalme, svimmelhed og hovedpine. Alle bivirkninger er beskrevet som milde til moderate¹⁵. Der er ikke viden om langtidsbivirkninger. Dyrestudier har vist risiko for fosteret, hvorfor Lagevrio ikke må anvendes under graviditet, og kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv svangerskabsforebyggelse. Det er uvist, om Lagevrio udskilles i modermælk, og amning skal afbrydes i forbindelse med behandling og må først genoptages 4 dage efter sidste dosis. Lægemidlet er omfattet af skærpet indberetningspligt.

Kontraindikationer og forsigtighed

Kendt overfølsomhed over for indholdsstoffer er en kontraindikation til behandling. Der skal udvises forsigtighed ved patienter med svær nyre- og leversvigt, da disse ikke indgik i det kliniske studie.

Behandlingsanbefalinger

Sundhedsstyrelsens anbefalinger for behandlingsvalg og målgruppe baseres på tilgængelig viden om bl.a. effekt og sikkerhed af de tilgængelige lægemidler, viden om risiko for indlæggelse og død blandt forskellige grupper af personer i øget risiko¹⁶ samt vurdering af ressource-træk for især hospitalsafdelinger.

Sundhedsstyrelsens anbefaling

Sundhedsstyrelsen anbefaler brugen af tidlig tabletbehandling til personer smittet med SARS-CoV-2, som er i øget risiko for indlæggelse, alvorlig sygdom og død som følge af covid-19. Personer i øget risiko for et alvorligt forløb forventes at have størst gavn af behandlingen. Dette gælder især personer med alder på 80 år eller derover samt personer i øget risiko for alvorligt forløb ved covid-19, som ikke er tilstrækkeligt beskyttet af vaccination.

Behandlingsindikationen baseres på en konkret lægefaglig vurdering med inddragelse af bl.a. vaccinationsstatus, alder og komorbiditet som beskrevet i dette notat.

Tabletbehandling af covid-19 skal opstartes hurtigst muligt og højst 5 dage efter symptomdebut. Ordination og udskrivning af behandling sker via almen praksis og fra infektionsmedicinske afdelinger med udlevering fra apoteker.

Førstevalg af tabletbehandling er Paxlovid. Hvis patienten ikke kan behandles med Paxlovid, bør behandling med Lagevrio overvejes. Den aktuelt tilgængelige viden tyder dog på, at Lagevrio har ringere effekt end de øvrige behandlinger.

Svært immunsupprimerede patienter (højrisiko patienter) skal uanset vaccinationsstatus, symptomer og symptomvarighed konfereres med den specialafdeling, der fast varetager patientens behandling. Relevante speciale kan henvise patienten til tidlig behandling i hospitalsregi.

¹⁵ <https://laegemiddelstyrelsen.dk/~media/22BD54E0F78C4FC4B180E2CCE016D472.ashx>

¹⁶ Obel et al. "Vurdering af behov for monoklonale antistoffer og effekt af SARS-CoV2 infektion i de risikogrupper, som ifølge gældende retningslinjer skal tilbydes behandling med lægemidlet", arbejdsgruppenotat, 10. december 2021.

Der henvises til guidelines for behandling af covid-19 med monoklonale antistoffer og remdesivir udgivet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin¹⁷.

Gravide med særlige risikofaktorer skal konfereres med obstetrisk afdeling, der kan henvise patienten til tidlig behandling i hospitalsregi. For liste over særlige risikofaktorer for gravide henvises til Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi¹⁸.

Målgruppe for behandling

Personer, som har størst risiko for et alvorligt forløb og indlæggelse som følge af covid-19, vurderes at have størst effekt af behandling. Risiko for alvorligt forløb med covid-19 afhænger af alder, tilstedeværelse af kronisk sygdom og graden af denne m.v., vaccinationsstatus samt hvorvidt og i hvilken grad, man udvikler symptomer.

Danske Regioner har på baggrund af smitte- og indlæggelsestal fra perioden 15. december 2021 og frem til 22. januar 2022 forsøgt at identificere patientgrupper med særlig risiko for alvorlig sygdom og indlæggelse ifm. covid-19 infektion mhp. at identificere målgruppen for Paxlovid-behandling. Gruppen har anvendt definitioner fra ICD-10 koder fra LPR til at identificere risikofaktorer, indlæggelsesdata og vaccinationsdata. Hvis individet har en risiko i et organsystem (f.eks. hjerte) ifølge Charlson komorbiditets index, er patienten vurderet som havende en risikofaktor. Ikke alle risikofaktorer er registreret i LPR, f.eks. vægt, misbrug og sociale faktorer¹⁹.

Effekten af vaccination mod covid-19 falder over tid og væsentlig 6 måneder efter sidste vaccination. Med denne viden anbefaler Sundhedsstyrelsen, at der i vurdering af behov for antiviral tabletbehandling kigges på tid siden vaccination hos den enkelte patient (særligt gældende for personer under 80 år). Sundhedsstyrelsen har tidligere vurderet risiko-kriterie efter antal stik, dette vurderes dog ikke relevant længere.

Sundhedsstyrelsens har på baggrund af dette grundige arbejde udarbejdet anbefalinger for målgruppen for tidlig tabletbehandling skitseres nedenfor. Målgruppen tilpasses, hvis ny viden opstår.

Vurdering af øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at følgende patienter tilbydes behandling med Paxlovid forudsat, at de opfylder kriterierne:

- ≥ 80 år med >6 måneder siden sidste vaccination
- ≥ 80 år med en eller flere risikofaktorer uanset vaccinationsstatus
- 65-79 år med en eller flere risikofaktorer og >6 måneder siden sidste vaccination
- 65-79 år og >6 måneder siden sidste vaccination
- 50-64 år med en eller flere risikofaktorer og >6 måneder siden sidste vaccination

¹⁷ Dansk selskab for infektionsmedicin <https://infmed.dk/site/tools/download.php?UID=0bd0624d8b2f390b1149a44f48036c54fe92ab1f>

¹⁸ DSOG's retningslinjer for behandling af gravide med covid-19 <https://www.dsog.dk/covid19>

¹⁹ Danske regioner. Rapport udarbejdet af arbejdsgruppe: Behandlingsstrategi for covid-19 hos relevante risikogrupper. 9. februar 2022.

Vaccinerede personer kan i særlige tilfælde sættes i behandling, hvis lægen ud fra en konkret vurdering af patientens samlede tilstand finder, at personen er i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19 på trods af vaccinationsstatus og alder med særlig overvejelse af nedenfor nævnte sygdomme og tilstande.

Risikofaktorer, herunder kroniske sygdomme og tilstande, hvor behandling bør overvejes jf. ovenstående²⁰:

- Kronisk nyresvigt (Obs for kontraindikationer)
- Dårligt reguleret diabetes
- Alvorlig hjertesygdom
- Svær lungesygdom
- Alvorlig kronisk leversygdom eller korttarmssyndrom
- Neurologisk sygdom med betydende funktionsnedsættelse
- Svær psykisk sygdom, særligt svær skizofreni
- Udbredt (metastatisk) kræft eller nylig eller aktiv cancer
- Downs syndrom
- BMI over 35
- BMI over 30 og samtidig kronisk sygdom
- Tilstande med nedsat immunforsvar grundet sygdom eller immunhæmmende behandling²¹
- Social udsatte, inklusiv personer med et misbrug, hjemløse og psykisk syge med multisygdom

Svært immunsupprimerede patienter (højrisiko patienter) skal uanset vaccinationsstatus, symptomer og symptomvarighed konfereres med den specialafdeling, der fast varetager patientens behandling. Relevant speciale kan henvise patienten til tidlig behandling i hospitalsregi.

Der henvises til guidelines for behandling af covid-19 med monoklonale antistoffer og remdesivir udgivet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin.²²

Gravide med særlige risikofaktorer skal konfereres med obstetrisk afdeling, der kan henvise patienten til tidlig behandling i hospitalsregi. For komplet liste over særlige risikofaktorer for gravide henvises til Dansk Selskab for Gynækologi og Obstetrik retningslinje²³.

Valg af tabletbehandling

Paxlovid anbefales som førstevalg til tidlig behandling til personer i målgruppen.

Iværksættelse af tabletbehandling skal baseres på en konkret lægefaglig helhedsvurdering af patientens tilstand, herunder at patienten har

- 1) Positiv antigen- eller PCR-test for SARS-CoV-2 (herunder selv-test)
- 2) Symptomatisk covid-19 i højst 5 dage
- 3) Øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

²⁰ [Sundhedsstyrelsen, "Personer med øget risiko ved COVID-19 - fagligt grundlag", 12. marts 2021](#)

²¹ Fx grundet primær immundefekt, myelomatose, seglcelleanæmi, vaskulit m.v., eller immunhæmmende behandling, herunder steroidbehandling og behandling med biologiske lægemidler

²² <https://www.infmed.dk/guidelines> ; Aktuelt version 20(2022)

²³ DSOG's retningslinjer for behandling af gravide med covid-19 <https://www.dsog.dk/covid19>

En negativ selvtest, hvor der er stærk formodning om smitte med SARS-CoV-2, bør følges op af en PCR-test.

Tabel: Oversigt over grupper i øget risiko for alvorligt forløb med covid-19

| | | <50 | | 50-64 | | 65-79 | | ≥80 | |
|--------------------|---------------------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|
| Risikofaktorer | | ingen | 1 eller flere | ingen | 1 eller flere | ingen | 1 eller flere | ingen | 1 eller flere |
| Vaccinationsstatus | <6 mdr. siden vaccination | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Red | Green |
| | >6 mdr. siden vaccination | Red | Red | Red | Red | Red | Green | Green | Green |
| | uvaccineret | Red | Red | Red | Green | Green | Green | Green | Green |

Vurdering af symptomer

Da tidlig tabletbehandling er vist at beskytte mod alvorlig sygdom og indlæggelse, bør der alene startes behandling ved betydelige symptomer på covid-19.

Symptomerne må højst have været i 5 døgn.

Behandlingen bør alene iværksættes til personer med betydelige symptomer med henblik på at forebygge alvorlig sygdom og indlæggelse. Personer med alvorlige symptomer bør fortsat henvises til specialistvurdering og evt. indlæggelse.

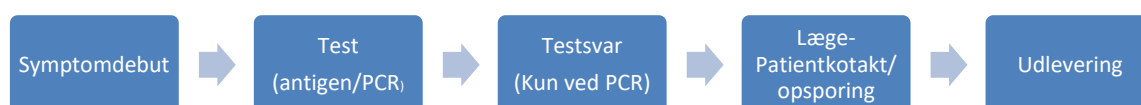
Postekspositionsprofylakse (PEP) og præekspositionsprofylakse (PrEP)

I særlige situationer kan det overvejes at tilbyde postekspositionsprofylakse (PEP) til højriskopatienter. Det gælder fx ved hospitalsudbrud. Præekspositionsprofylakse (PrEP) kan overvejes til højriskopatienter med særlig høj risiko for alvorligt forløb ved covid-19 i perioder med stort smittetryk og manglende muligheder for at undgå eksponering. Langt de fleste patienter, for hvem PEP og PrEP behandling kunne være relevant, vil have et forløb på et hospital, hvorfra evt. behandling bør koordineres.

Organisering og ansvar

Patientflow

Da behandlingen skal startes inden for 5 dage efter symptomdebut, er det vigtigt, at alle dele af forløbet går hurtigt. Patientforløbet vil normalt bestå af følgende tidskritiske elementer:



Et tilstrækkeligt kort patientforløb forudsætter

- tilgængelighed af test til borgere, der har symptomer, inden for 24 timer
- at borgeren modtager svar inden for 24 timer
- at patienten kan få lægemidlet ordineret senest et døgn efter positivt test svar
- efterfølgende kan hente eller få leveret lægemidlet inden for 12 timer

En hurtig læge-patient kontakt vil tillige kræve en målrettet kommunikationsindsats, så patienter i målgruppen har kendskab til behandlingsmulighederne og, at der forekommer aktiv opsporing fra egen læge af de mest udsatte patienter.

Opsporing og vurdering

Patienten kan enten selv henvende sig til sundhedsvæsenet ved en positiv test for covid-19, eller en sundhedsperson kan kontakte patienten som følge af en positiv test.

Patienten kan henvende sig til almen praksis eller vagtlæge/1813 på baggrund af et positivt testresultat (PCR eller anti-gen) eller på baggrund af en besked fra Styrelsen for Patientsikkerhed efter en positiv PCR-test, hvor det fremgår, at der kan være en relevant behandling, og at patienten derfor hurtigst muligt skal kontakte læge. Ved kontakt til vagtlæge eller 1813 skal der så vidt muligt henvises til egen læge førstkommande hverdag under hensyn til, at behandling skal iværksættes inden for 5 dage efter symptomdebut.

Den praktiserende læge kan ved information om et positivt PCR-svar tage kontakt til patienten, hvis lægen finder, at patienten kunne have været i målgruppen,

Almen praksis/vagtlæge

Den praktiserende læge vurderer, hvorvidt en patient er i øget risiko og i målgruppen for behandling iht. Bilag 1. Lægen kan via telefon eller videokonsultation vurdere, om patienten har relevante symptomer på covid-19 og sikre sig, at symptomerne ikke har varet mere end 5 dage.

Hvis der ikke er symptomer ved konsultationen, skal patienten informeres om at tage kontakt til den praktiserende læge, hvis der senere opstår symptomer. Sundhedspersoner i den kommunale sundhedspleje fx hjemmepleje, personale på plejehjem, institutioner og bosteder bør ligeledes tage kontakt til praktiserende læge, hvis en borger, som er testet positiv for covid-19, vurderes at kunne komme i betragtning til behandling.

Sygehus

Patienter, der er indlagt på sygehus og under indlæggelsen testes positiv for covid-19, kan ligeledes være i målgruppen for behandling med Paxlovid. Sygehuset er ansvarlig for at vurdere, om patienten er i målgruppen for behandlingen med lægemidlet og iværksætte behandling.

Visitation fra almen praksis til infektionsmedicinsk afdeling

Den praktiserende læge kan henvise patienter i målgruppen for behandling med Paxlovid til vurdering og eventuel ordination af behandling ved Infektionsmedicinsk Afdeling på Aalborg Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling på Aarhus Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling på Odense Universitetshospital, Infektionsmedicinsk Afdeling på Roskilde Sygehus samt flere afdelinger i Region Hovedstaden gennem Central Visitation (CVI).

Den praktiserende læge har selv mulighed for at ordinere Paxlovid, såfremt den pågældende læge har vurderet, at patienten er inden for målgruppen, samt vurderet og håndteret eventuelle interaktioner med den øvrige medicinske behandling. Det kan eksempelvis være en ældre patient, hvor der ikke er behov for medicinændringer under Paxlovidbehandling eller en patient, som selv doserer sin medicin og, som udelukkende skal holde pause med fx den daglige statin under Paxlovidbehandlingen.

Henvisningen fra den praktiserende læge til infektionsmedicinsk afdeling sker elektronisk med eventuelt efterfølgende opkald til den pågældende afdeling for at sikre, at den videre proces forløber hurtigst muligt. I dialogen med patienten afklarer henvisende læge, hvorvidt patienten skal kontaktes direkte eller, om kontakten fra infektionsmedicinsk afdeling skal ske gennem en hjemmesygeplejerske, pårørende el. lign. Ovenstående kan dog variere mellem regionerne.

Følgende skal fremgå af henvisningen:

- Baggrund for, at patienten er vurderet i øget risiko og i målgruppe for Paxlovid.
- Yderligere relevante informationer, eksempelvis relevante diagnoser og sociale forhold.
- Kontaktoplysninger på patienten og/eller den person, der bistår patienten.
- Bekræftelse fra den henvisende læge, at FMK er opdateret, inklusiv indikation for de ordinerede lægemidler.

Såfremt patienten visiteres fra lægevagt/1813/1818, vil den information, der tilgår den pågældende afdeling primært være baseret på patientens egne oplysninger, idet vagtlæge/1813/1818 ikke kan tilgå patientens journal. Vagtlæge/1813/1818 har adgang til FMK, men har ikke det fulde kendskab til patienten til at sikre opdatering i FMK og skal så vidt muligt henvise til egen læge førstkommande hverdag.

Ordination

Tabletbehandlingerne kan ordineres via FMK og lægepraksissystemer, hvor de kan fremsøges på normal vis. Lægen skal selv udfylde indikation og dosering. I fald lægemidlerne optages i Lægemiddelstyrelsens elektroniske opslagsværk Medicinpriser.dk, kan det senere blive således, at der kan vælges en på forhånd defineret indikation og dosering, men indtil dette måtte blive muligt, skal lægen selv angive indikation og dosering. Ordinationen kan udover elektronisk foregå telefonisk, på papir eller via fax.

Især hvor patienten ikke selv har de fornødne ressourcer anbefales det, at lægen sikrer, at patienten har adgang til det ordinerede lægemiddel, både da der vil være et begrænset antal pakninger til rådighed på hvert apotek og også for at sikre, at patienten kommer i besiddelse af lægemidlet så hurtigt som muligt. Dette kan fx ske ved at lægen ordinerer til ekspedition på et bestemt apotek og forinden har telefonisk kontakt hertil for at sikre at lægemidlet kan leveres.

Hvis lægemidlerne er oprettet i Medicinpriser.dk, vil de også fremgå af apotekernes app ”apoteket”, hvor borgere kan se hvilke apoteker, der har lægemidlet på lager. Lægemidlerne vil ikke kunne ordineres til anvendelse i egen praksis.

Information og journalføring

I forbindelse med ordination af Paxlovid skal patientens medicinliste gennemgås og relevante lægemidler pauseres/seponeres/justeres grundet mange lægemiddelinteraktioner.

Lægemidlet er omfattet af skærpet indberetningspligt. Det indebærer, at læger, tandlæger, behandlerfarmaceuter og jordemødre skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) hos patienter, som de har i behandling eller har behandlet, til Lægemiddelstyrelsen. Andre sundhedspersoner, patienter og pårørende kan indberette alle formodede bivirkninger til Lægemiddelstyrelsen.

Lagevrio er endnu ikke godkendt. Informationspligten er derfor skærpet, når der ordineres medicin, som anvendes på baggrund af en generel eller konkret udleveringstilladelse, eller en tilsvarende tilladelse fra Lægemiddelstyrelsen, som er tilfældet med disse. Det betyder, at lægen har en skærpet pligt til nøje at overveje indikationen, eventuelle andre forsvarlige behandlingsmuligheder og mulige kontraindikationer.

Patienten skal specifikt informeres om hvilke særlige faglige forhold, der er forbundet med behandlingen og klart oplyses om, at der tilbydes behandling med medicin på udleveringstilladelse. Konkret vil det blandt andet være at informere om, at lægemidlet endnu ikke er endelig godkendt og, at der er begrænset viden om lægemidlet. Det er som udgangspunkt tilstrækkeligt, hvis patienten er informeret på baggrund af [Sundhedsstyrelsens præparatanmeldelse af Lagevrio](#).

Ligeledes stilles der større krav til journalføring ved ordination af et ikke-godkendt lægemiddel. Det skal specifikt journalføres, at der er indhentet informeret samtykke til behandling med et ikke-godkendt lægemiddel. Indikationen for behandlingen og grundlag herfor skal også journalføres.

Udlevering

Lægemidlet vil kunne hentes på det udpegede apotek af en pårørende eller kunne udbringes fra apoteket. Der vil være et begrænset antal pakninger tilgængelige ad gangen på hvert apotek.

Pakningerne for Lagevrio og Paxlovid vil i første omgang være på engelsk og ikke alle sædvanlige oplysninger vil være tilstede i mærkningen.

Monitorering

Sundhedsdatastyrelsen vil løbende monitorere forbruget i en offentlig tilgængelig statistik på esundhed.dk.

Kommunikationsindsats

Borgerkommunikation

For at sikre, at flest mulige patienter i målgruppen bliver behandlet, skal borgere i målgruppen via målrettet, let tilgængelig information opfordres til at henvende sig til egen læge for at blive vurderet til eventuel behandling.

Borgernær kommunikation kan ske ved udsendelse af brev i Digitalpost ved en positiv test, hvor der kan informeres om de overordnede kriterier for målgruppe/risikogruppe, og muligheden for selv at tage kontakt til deres praktiserende læge eller vagtlæge/1813. Der kan ikke forventes at foregå sundhedsfaglig visitation i forbindelse med telefonkontakten fra Styrelsen for Patientsikkerheds smitteopsporing.

En borgerrettet kommunikation er nødvendig for at understøtte borgere, for hvem behandlingen er relevant eller/og har bekendte, som er i målgruppe for tidlig behandling. Den primære vej for patienter til at få behandling vil foregå ved at patienten selv eller hjemmepleje tager kontakt til egen læge mhp. at blive vurderet. Generel information til alle borgere er relevant, da det ofte er pårørende, der kan informere familiemedlemmer eller lignende om mulighed for tidlig behandling. Ligeledes skal hjemmepleje, plejehjem, bosteder og andre institutioner, hvor der muligt opholder sig borgere, der er i målgruppe for behandling, informeres om muligheden for behandling. Herved kan borgere hjælpes med at tage kontakt til egen læge mhp. behandling.

Information til fagpersoner

Sundhedsstyrelsen vil udarbejde en kort vejledning til praktiserende læger med støtte til identifikation af målgruppen samt information om behandlingsopstart. Sundhedsstyrelsen vil desuden udsende breve til Kommunernes Landsforening og regionerne til videreformidling til relevante aktører med information om mulighederne for behandling samt anmodning om, at man bidrager til at identificere målgruppen og støtter til at opsøge egen læge i tilfælde af smitte med covid-19.

Forsyning og estimat af antal nødvendige behandlinger

Tilgængelighed

De første behandlinger med Lagevrio blev modtaget i december 2021 og de første behandlinger med Paxlovid modtages i efteråret 2022.

Målgruppens størrelse

Det er tidligere estimeret^{24,25}, at ca. 5% af personer smittet med SARS-CoV-2 vil være i målgruppen for tidlig behandling af covid-19 med monoklonale antistoffer. Denne gruppe var tidligere stort set overlappende med målgruppen for tidlig tabletbehandling fraset enkelte grupper, fx gravide og patienter i højrisiko. En andel af disse vil yderligere ikke modtage behandlingen af forskellige årsager, fx symptomfrihed eller svær respiratorkrævende sygdom, manglende kontakt til behandlingssystemet m.v.

Der sås høje smittetal og særligt relativ høj smitte blandt børn, unge og yngre voksne under den første bølge med Omikron-varianten i vinter 2021/2022. Dertil sås der smitte blandt målgruppen for tidlig behandling mod covid-19. Målgruppen udgjorde i perioden omkring sidste vinter omkring 1-1,5% af de dagligt smittede²⁶.

Der er ikke taget højde for alle ovenstående usikkerheder og derfor vil tallene være behæftet med usikkerhed og formentligt relativt overestimerede.

Behandlingsbehov ved 1,5% i målgruppe for tidlig behandling af de dagligt smittede

²⁴ Obel et al., ”Vurdering af behov for monoklonale antistoffer og effekt af SARS-CoV-2 infektion i de risikogrupper, som ifølge gældende retningslinjer skal tilbydes behandling med lægemidlet”, arbejdsgruppenotat, 10. december 2021

²⁵ Obel et al., ”Antivirale midler til SARS-CoV-2 -Molnupiravir (Lagevrio) - Vurdering af behov for antivirale midler og effekt af SARS-CoV2 infektion i de risikogrupper, som ifølge gældende retningslinjer skal tilbydes behandling med lægemidlet.”, arbejdsgruppenotat, 18. december 2021

²⁶ Tal fra SSI

| Smittetal per dag | Dagligt | Ugentligt | Månedligt |
|--------------------------|----------------|------------------|------------------|
| 1.000 dagligt | 15 | 105 | 420 |
| 5.000 dagligt | 75 | 525 | 2100 |
| 10.000 dagligt | 150 | 1050 | 4200 |
| 15.000 dagligt | 225 | 1575 | 6300 |
| 20.000 dagligt | 300 | 2100 | 8400 |
| 25.000 dagligt | 375 | 2625 | 10500 |